# الجينات والعلاج الجيني


تاليف

دكتور

رضا محمد طه



مكتبة جزيرة الورد

# الجينات والعلاج الجيني

دكتور

رضا محمد طه



# بطاقة فهرسة



**مكتبة جزيرة الورد**

اسم الكتاب : **الجينات والعلاج الجيني**

المؤلف : د. رضا محمد طه

رقم الإيداع : ٢٠١٨/١٧٧٧٢

الترقيم الدولي: ٩-٠٨٣-٨٣٤-٩٧٧-٩٧٨

**الطبعة الأولى ٢٠١٨**




القاهرة : ٤ ميدان حليم خلف بنك فيصل

ش ٢٦ يوليو من ميدان الأوبرا ت : ٠١٠٠٠٠٤٠٤٦ ـ ٢٧٨٧٧٥٧٤

Tokoboko_5@yahoo.com

# مقدمة

داخل كل خلية يحمل فيها كل فرد منا في جسده رسالة من أسلافه، تلك الرسالة محملة في دي إن إيه المادة الوراثية والتي تنتقل عبر الأجيال، تلك المادة الوراثية مكتوبة بحروف من قواعد نيتروجينية ومسطرة في جميع الجينات الموضوعة في الجينوم، وهي تشبه النوتة الموسيقية المكتوبة بحيث يبدو ماهو مكتوب في دي إن إيه كما لو أنه أوركسترا للعزف، والتي تعكس اللحن الرائع والبديع الذي تعمل من خلاله الخلية الحية في هارموني بديع ينبيء عن بديع خلق الله. المادة الوراثية مسئولة أيضاً عن تحديد الصفات المختلفة للكائنات الحية ومنها الإنسان، تلك الصفات مثل لون الشعر ولون العينان أو طول الشخص وغيرها من الصفات التي تتميز بها وكذلك تتمايز أو تختلف فيما بينها بما يعكس تفرد كل كائن خلقه الله تعالي.

هذا ويعتبر تحديد صورة لمكونات «دي إن إيه» البروفيل الوراثي أو البصمة الوراثية ذات أهمية كبيرة في بعض العلوم الكثيرة خاصة علم الهندسة الوراثية والجريمة وإثبات البنوة والطب الشرعي، كما أمكن للإنسان أيضاً الإستفادة من التقنيات

الحديثة وعلي خلفية ما يحتويه جينوم كل فـرد، في تطـوير علاجـات جديـدة عـلي مقاس كل مريض، خاصة الأمراض المستعصـية مثـل السـرطان وكـذلك لعـلاج أمراض وراثية اخري.

منذ أكثر من عقد من الزمان وتحديـداً في العـام ٢٠٠٣ بعـد أن تـم إسـتكمال وإنجاز مشروع الجينوم البشري، والذي من خلال المعلومات التي حصل عليهـا العلماء تم معرفة وتحديد العديد من الجينات في جينوم الإنسان، كمـا سـهل بعـد ذلـك التعـرف عـلي موقـع تلـك الجينـات في الجينـوم أو «دي إن إيـه» الخليـة والمتموضع بدوره في كرموسوماتها. ومن خلال الكشـف عـن تركيـب الجينـات ورسم خرائط جينية لتتابعات القواعد النيتروجينية بها، أصبح مـن السـهل معرفـة وظائف الجينات، الأمر الذي شجع الباحثون علي إستثمار هذا الفيض الهائل مـن المعلومات في مجالات عديدة، تشمل الهندسة الوراثيـة وإسـتراتيجيات التعـديل الجيني والعلاج الجيني، بما يخدم الإنسان.

هذا ويعتبر التقدم والتطوير المستمر في تقنيات الكشف عن الجينات بالتوازي مع التقدم المذهل والهائـل في علـوم الحاسـب وتكنولوجيـا المعلومـات وتآزرهـا مـع تكنولوجيا الإتصـالات ممـا سـهل عمـل بنـوك للمعلومـات ذات البيانـات الهائلـة والمتعلقة بجينات الإنسان وكذلك بالكائنات الحيـة الأخـري، ومنهـا الميكروبـات والفيروسات المسببة للأمراض، وتلك لها أهمية كبيرة في حياته. المعلومـات الهائلـة التي حصل عليها العلماء علي درجة كبيرة من الأهمية لأنها تساعد وتلعـب دوراً هامـاً في الكشف المبكر والتنبؤ بالأمراض أثناء مرحلة الجنين والتي من ثم سـوف تصـيب الإنسان بعد ولادته، بما يساهم بصورة كبيرة في التصدي للمشكلة مبكراً.

هذا الكتاب ينتاول في فصوله التسعة موضوعات عديدة أولها النواة وهي تعتبر قلب وعقل الخلية حيث تحتوي الكرموسومات وتلك بدورها تحتـوي عـلي «دي إن إيه»، كما يتناول الكتاب إكتشاف وتركيب«دي إن إيـه» أو اللولـب المـزدوج،

وكذلك الجينوم البشري واوجه الإفادة منه، ثم يفرد الكتاب ما يخص الجينات وكذلك نبذة تاريخية عن إكتشافها، وأيضًا تسليط الضوء عن جينات الإنسان بصورة كبيرة بحيث يشمل ماهية الجينات، وأنواعها وطبيعتها وتركيبها ووظيفتها وما يحدث فيها من طفرات، يتضمن الكتاب أيضًا أنواع ومسببات الطفرات، وعلاقتها بالأمراض وخاصة مرض السرطان، كما يتضمن الكتاب إستراتيجية «دي إن إيه» المكلون-المطعوم-وكذلك هندسة وتعديل الجينات وإستخدامها في العلاج الجيني خاصة للأمراض الوراثية والتي لم يتم التوصل بعد لعقاقير تساعد في الشفاء منه، كما يتطرق الكتاب للآفاق والرؤي والأبحاث الجديدة في هذا المجال والتي تعتبر ثورة في العلاجات الحديثة التي تعتمد علي اللامحتوي الجيني للفرد بما يسمي العلاجات الشخصانية أو التفصيل حسب تركيب جينوم الفرد.

# المحتويات





الفصل الأول



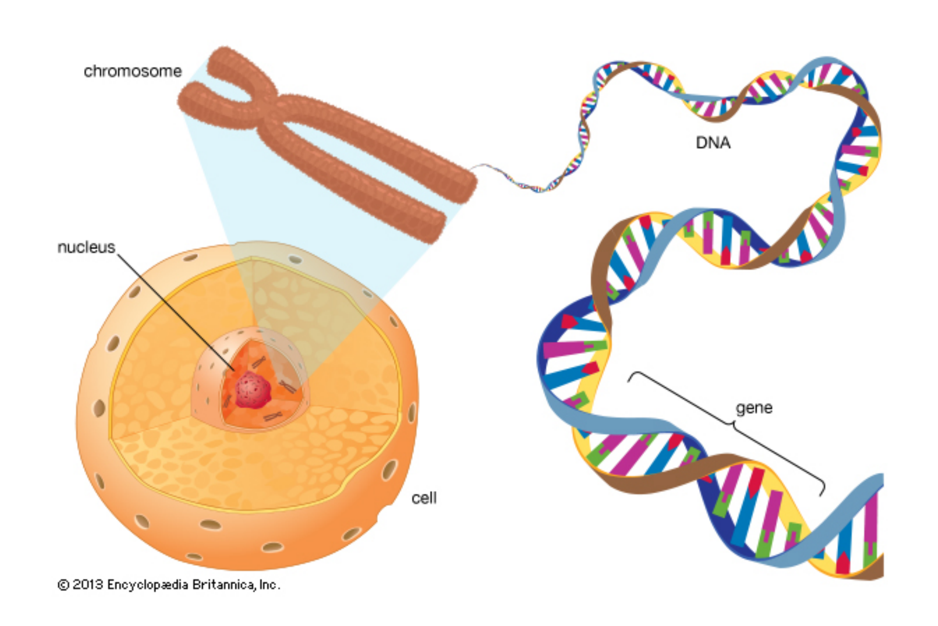

# النواه في الخلية

يشبه العلماء جسم الإنسان بالبناء العملاق الذي يحتوي علي العديد من الغرف، تحتوي كل غرفة في هذا البناء الهائل علي مكتبة تضم الخرائط الهندسية للبناء كله، تقع الخرائط الهندسية لدي الإنسان في ٤٦ مجلداً (يرمز المجلد هنا للكرموسوم)، واللغة المكتوب بها هي عبارة عن أحرف «ألفباء» أو أجرومية، وهي إختصاراً للأحرف الأولي من أسماء أربعة قواعد نيتروجينية وهي الأدينين «أ A» والجوانين«ج G » والسيتوزين«س C» والثيامين«ث T»، والمكتبة ترمز هنا إلي النواة في أي خلية بجسم الإنسان. عموماً فإنه في الكائنات الحية قد تحتوي الخلية الواحدة علي نواة أو أكثر، وتختلف في تركيبها حسب نوع الكائن وفيما إذا كان من بدائيات النواة Prokaryotes –لا تحاط النواة فيها بغشاء نووي– مثل البكتريا، وحقيقيات النواة Eukaryotes–تحاط النواة بغشاء نووي–مثل خلايا الإنسان، وقطر النواة يتراوح ما بين ٢–٣ ميكرون.

الغلاف النووي في خلايا الإنسان عبارة عن غشاء بلازمي مزدوج، تتصل طبقته الخارجية بأنابيب الشبكة الإندوبلازمية، ومن خلال تلك الشبكة تخرج الرسائل الوراثية عبر ثقوب في الغشاء النووي لتصل إلي الريبوسومات. يوجد سائل يملأ فراغ النواة، يسمي بالسائل النووي، وهو مكون من مواد كثيرة، منها

بروتينات، وسكر ريبوزي، وحامض فوسفوريك، والقواعد النيتروجينية التي تدخل في تركيب الأحماض النووية، هذا ويحدث تبادل مستمر بين السائل النووي وسيتوبلازم الخلية عبر ثقوب الغشاء النووي.

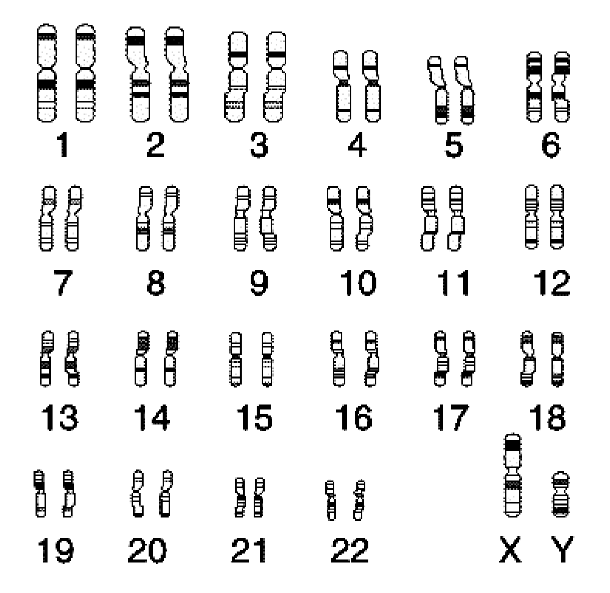
عن طريق فحص الخلية بإستخدام الميكروسكوب الضوئي، يمكن رؤية جسم مستدير داخل النواة ألا وهو النوية، وقد توجد في بعض الكائنات الحية أكثر من نوية داخل النواة. تظهر النوية وبعد ذلك تختفي أثناء فترة الإنقسام عندما يحدث بالخلية، ويستمر الاختفاء خلال أطوار الإنقسام جميعها. وتنشأ النوية من أحد كروموسومات الخلية، وتتكون النوية من حمض نووي ريبوزي RNA وفسفوليبدات، وبروتينات (شكل ١).

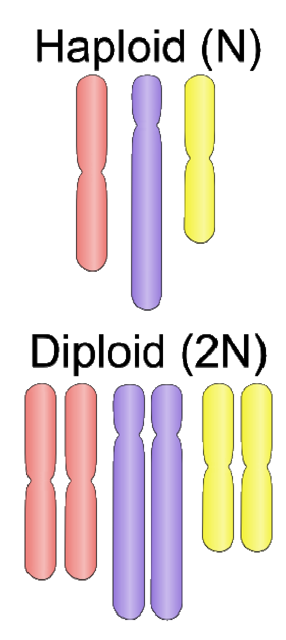



**شكل (١) يبين نواة الخلية ومكوناتها**

أما عند الفحص بإستخدام الميكروسكوب الإلكتروني، فتظهر داخل النواة خيوط رفيعة fibers تلك الخيوط هي ما يسمي بخيوط الكروماتين (لأنها قابلة للصباغة بالصبغة القاعدية)، قطر خيوط الكروماتين يتراوح ما بين ٢٠-٤٠ A أنجستروم، وتظهر خيوط الكروماتين أثناء طور الإنقسام الإستوائي بالخلية، بما يدل علي أنها تمثل المكون الأساسي للكروموسومات تحيط أجزاء خيوط الكروماتين حول الحمض النووي «دي إن إيه» ، وحينما ترتبط الكروماتين بمجموعات استيل، تجعل من أجزاء الحمض النووي مكشوفة للتعبير الجيني . تم تسمية الكروموسومات بهذا الأسم -الأجسام الملونة- وذلك لأنها تصطبغ بالصبغة القاعدية، وتُري الكروموسومات بالمجهر الضوئي (في طور metaphase ) في صورة عصويات، وتتكون من الحمض النووي دي إن إيه DNA والحمض النووي آر إن إيه RNA وبروتينات، وتختلف الكروموسومات في أحجامها، كما قد يختلف حجمها أيضاً في النوع الواحد، ومن كائن لآخر. وقد تتباين الكروموسومات نتيجة التأثيرات البيئية.

تتواجد الكروموسومات في صورة أزواج متشابهة أو متماثلة homologous، منشأها الوالدين كرموسوم من الأب والآخر من الأم، ومن ثم تكون أزواج الكروموسومات أيضاً متشابهة في جميع مكوناتها وفي تتابع القواعد النيتروجينية sequence، إلا أنه قد توجد بعض الفروقات البسيطة، لذا فإنه عندما تتكون البويضات (في الإناث) والحيوانات المنوية (في الذكور) تكون الكرموسومات أحادية مما ينتج عن ذلك تنوع في خصائص الكائنات وكذلك تفردها، والذي يساهم في بعض الإختلافات الوراثية بين الأشقاء من أب وأم واحدة (شكل ٢). يحمل كل شخص عادي سواء الذكر أو الإنثي عدد ٤٦ كروموسوم في صورة زواج (٢٣ زوج)، مرقمة من ١-٢٢، بينما الزوج الأخير الثالث والعشرون لا يتم ترقيمه حيث هو المحدد للجنس وهو عبارة عن أحرف XX في الإنثي، و XY في الذكر.



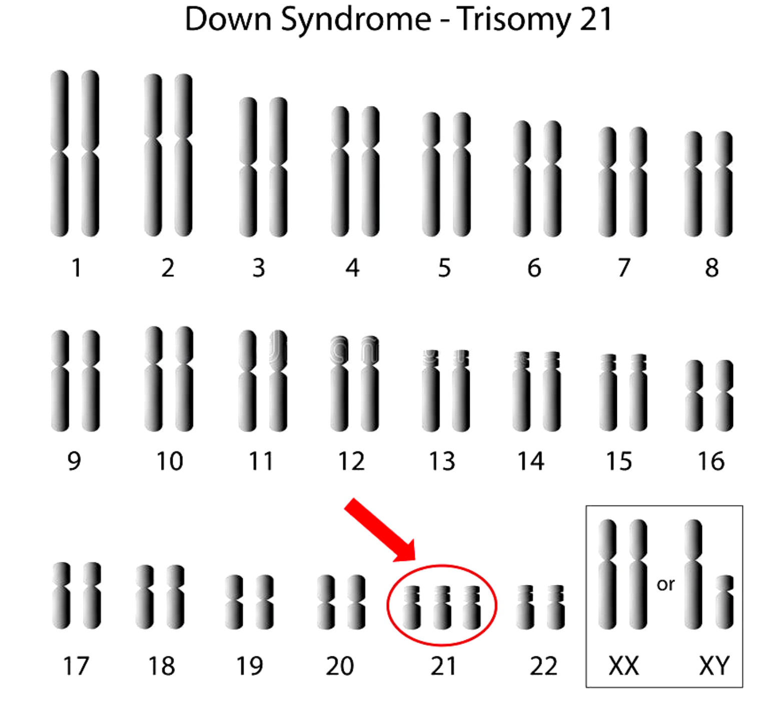

شكل (٢) يبين عدد وشكل الكرموسومات عندما تكون أحادية أو في صورة أزواج

# بعض نماذج الخلل
# في عدد الكروموسومات في الإنسان

يحدث نتيجة لظروف معينة سواء بيئية أو وراثية يحدث وأن يولد الطفل حاملاً عدداً من الكروموسومات أكبر أو قد يكون اقل في العدد مقارنة بالأطفال الطبيعية، بما يمثل أحد صور الحالات المرضية الوراثية على سبيل المثال ما يلي:

**١-متلازمة داون:**

من أكثر أنواع الخلل شيوعاً في عدد الكروموسومات حيث يحدث في الأطفال المولودين ويتسبب في مشاكل صحية، مثل حالة «متلازمة داون Down's» وهو أن تحتوي خلايا الطفل الجسمية علي ٤٧ كروموسوم بدلاً من ٤٦ كروموسوم، ويعتبر الكروموسوم الزائد هو نسخة ثالثة للكروموسوم رقم ٢١، بمعني أن كروموسوم ٢١ عبارة عن ثلاثة نسخ. ومتلازمة داون لا تعتبر مرضاً وراثياً، ولكن قد تكون إصابة أحد اطفال العائلة بهذه المتلازمة زيادة في إحتمال تكرارها بنسبة تتراوح بين ١-٢٪. المولود المصاب بهذه المتلازمة يحتاج للمساعدة في كل شيء في حياته من الآخرين كحال باقي الاطفال، لكن يتصف الأطفال بقامات صغيرة، وقد يحدث بعض النقص في صحته حيث قد تصاب عضلاته بالرخاوة،وعاهات قلبية، هذا إضافة إلي تأخر في نموهم العقلي شكل (٣).




شكل (٣) يبين صورة التي عليها الكروموسومات في متلازمة داون

### ٢-متلازمة تيرنر

متلازمة «تيرنر Turner syndrome » هي متلازمة توجد في الإناث الذين يمتلكون نسخة واحدة فقط من الكروموسوم إكس X chromosome في خلاياهم. متلازمةُ تيرنر تعتبر أيضًا اضطرابٌ يؤثِّر في تطوُّر الفتيات؛ والسببُ هو نقص الكروموسوم X أو إنعدامه عند الإناث. وتكون الفتيات المصابات به قصيرات القامة ولا تعمل المبايض عندهن بطريقة صحيحة، وبذلك تكون معظمهن عقيمات، وهن معرَّضات لمشاكل أخرى متعلقة بصحتهن، مثل: ارتفاع ضغط الدم ومشاكل في الكلية والسكري والساد أو الكتاراكت، وهو تغيُّم أو إعتام في عدسة العين وتخلخل أو هشاشة العظام ومشاكل الغدة الدرقية شكل (٤).

**هناك سماتٌ جسدية نموذجية أخرى لمتلازمة تيرنر وهي:**

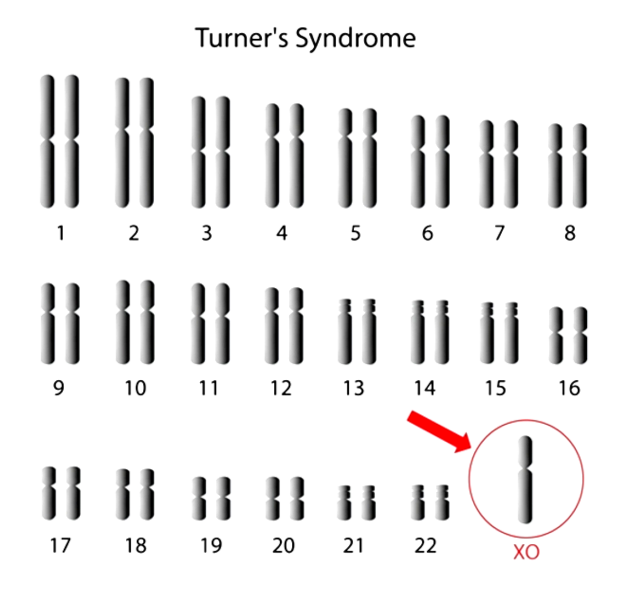
(أ)-عنق قصير و«متغضن» يحتوي على تلافيف جلدية من أعلى الكتفين إلى حواف العنق

(ب)-خط الشعر منخفض من الخلف

(ج)-أذنان منخفضتان

(د)-انتفاخ اليدين والقدمين

لا يوجد حتى الآن علاج يشفي متلازمة تيرنر، لكن هناك علاجات للأعراض؛ فغالباً ما يساعد هرمون النمو للفتيات على الوصول إلى طول قامة قريب من المعدل الوسطي، كما قد تساعد الهرمونات البديلة على تحفيز التطور الجنسي، وتستطيع التقنيات التي تساعد على الإنجاب أن تعين بعض النساء المصابات بمتلازمة تيرنر على الحمل.




**شكل (٤) يبين صورة التي عليها الكروموسومات في متلازمة تيرنر**

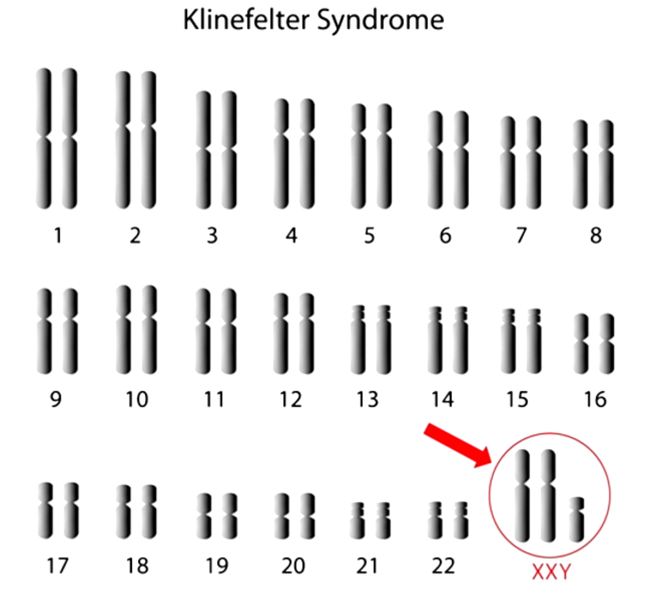
## متلازمة كلاينفلتر Klinefelter's syndrome

متلازمــة كلاينفلتــر توجــد في الــذكور الــذين يمتلكــون كروموســوم X chromosom زائد في خلاياهم، ليصبح العدد ٤٤+XXYبـدلا مـن ٤٤+XY. وسُميت على إسم الدكتور «هاري كلاينفلتر» الذي وصفها لأول مرة عام ١٩٤٢ ، وتحـدث نتيجـة عـدم انتظـام في توزيـع الصـبغيات أثنـاء عمليـة الانقسـام الميـوزي للبويضــات في الأنثــى حيــث في بعــض الحــالات النــادرة جــدا يحــدث أن تلتصــق كروموسومات (X) ببعضها أثناء الانقسام الميوزي بالتحديد عند الطور الإستوائي حيث بعدها لا تستطيع أزواج الكروموسومات ان تنفصل عن بعضها مما ينتج عنه بويضــات تركيبها (xx+٢٢)، وأخرى (٢٢+٠) فينتج عن اخصاب الأولى بحيوان منـوي تركيبـه (y+٢٢) ذكر مصاب بمتلازمة كلاينفلتر، وان كان تركيب الحيـوان المنـوي (x+٢٢) فإن النتاج سيكون انثى عادية لديها حالة تضاعف جنسي شكل (٥).

متلازمة كلاينفيلتر {٤٧، XXY } أو متلازمة XXYهـي الحالـة التـي يكـون لـدى الإنســان الــذكر فيهــا كروموســوم الجــنس Xزائــدا. فبينمــا يمتلــك الانــاث التكــوين الكروموسومىXXوالذكور XYيكون لدى الإنسـان المصـاب عـلى الاقـل اثنـان مـن الكروموسوم Xوكروموسوم Yواحد عـلى الاقـل. ونظـرا لوجـود هـذا الكروموسـوم الاضافي ،فانه عادة ما يشار للأفراد المصابين بهذه الحالة باسم «XXYذكـور »، أو «٤٧، XXYذكور».

هذا وتعد متلازمة كلاينفيلتر في البشر من أكثر إختلالات الصيغة الصـبغية شـيوعاً، وثاني أشهر الحالات الناجمة عن وجود الكروموسومات الزائدة. وهذه الحالة موجـودة في حوالي ١ من كل ١٠٠٠ من الذكور، هذا ويعد فرد واحد من كـل ٥٠٠ مـن الـذكور لديه كروموسوم Xإضافي ولكن لـيس لديـه أعـراض. وتوجـد متلازمـة XXYأيضـا في ثدييات أخرى، مثل الفئران.الآثـار الرئيسـية هـي تكـوين خصـية صـغيرة وانخفـاض الخصوبة. توجد مجموعة متنوعة من الاختلافات الجسدية والسـلوكية والمشـكلات

الشائعة، وعلى الرغم من تباين شدتها فان الكثير من الأولاد والرجال الذين يعانون من هذه الحالة لا يكتشف لديهم الا القليل من الاعراض. ة الدكتور هاري كلاينفيلتر، الذي عمل في عام ١٩٤٢ مع فولر أولبرايت في مستشفى ماساتشوستس العام في بوسطن، ماساشوستس، ووصفها لأول مرة في العام نفسه.




شكل (٥) يبين صورة التي عليها الكروموسومات في متلازمة كلاينفلتر

## بعض المؤثرات البيئية على الكروموسومات:

### البلاستيك والتشوهات الكروموسومية

أجرى باحثون من جامعة ولاية واشنطن دراسة نشرت في مجلة Current Biology ١٣ سبتمبر ٢٠١٨ تناولت تأثير بعض مكونات البلاستيك وهو بيسفينول إيه (BPA) Bisphenol A على التشوهات في كروموسومات البويضات والحيوانات المنوية والتي أثبتت نتائج الدراسة أن تلك المركبات تعمل على تشوه

الكروموسومات مما يستدعي ضرورة التخلص من ملوثات البيسفينول إيه حتى لا تؤثر سلبًا على الخصوبة خاصة في الأجيال الجديدة

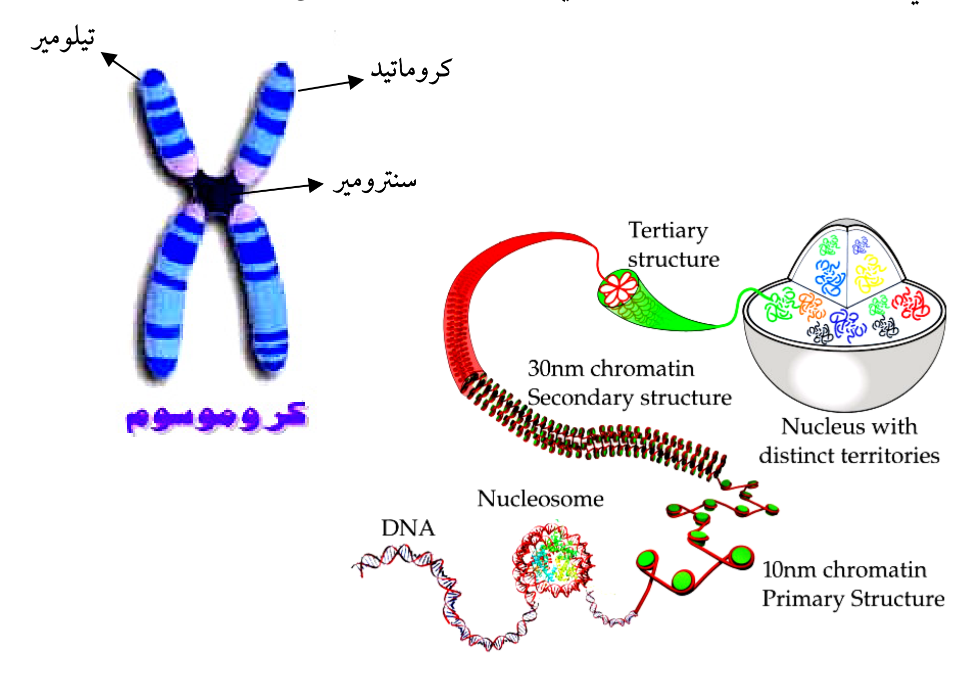
## تركيب الكروموسوم:

الكروموسومات عصوية الشكل، يتركب كل كرموسوم من جزئين، الشق الواحد من كل كرموسوم يسمي بالكروماتيد chromatide، والذي يتصل مع الشق الثاني (القضيب الثاني) في الزوج ويطلق -للتسهيل- مصطلح كروموسوم علي الكروماتيدين المتحدين عن طريق السنترومير والذي يختلف موضعه من كروموسوم إلى آخر فقد يكون في الوسط أو قريب من الوسط أو قريب من الطرف أو طرفي، ويصف «كريستوف لافيل» من معهد كوري في فرنسا، تعريفًا للكروموسوم علي أنه مجموعة معقدة من البروتين النووي المتعددة الأشكال الديناميكية والمرنة والسهل تطويعها، بمعني أن البروتينات والحمض النووي اللذان يكوناه يكونا كما لو أنهما -مجازاً-منخرطان في محادثة مستمرة من التأثير المتبادل والتحول النوعي.

كل كروماتيد يوجد في حلزوني ويحمل في طياته آلاف الجينات بحيث يحمل كل كرموسوم من ٦٠ ألف-١٠٠ ألف من الجينات، كل جين له موقع خاص بها في حلزون الكروماتيد، مشابه لموقع نفس الجين علي الكروماتيد المقابل. يطلق علي كل جين إسم أليل، حيث يتحد كل أليل مع الأليل في الكروماتيد المقابل، في النهاية تتكون كل جين من أليلين، أحدهما من الأب والآخر من الام. وإذا تشابه الأليلين في التتابع النيوكليوتيدي يطلق عليها متماثلة Homozygote وإذا كان الأليلين مختلفين في التتابع النيوكليوتيدي يطلق عليها متباينة Heterozygote .

الكروموسوم يتكون من من مادة تسمي الكروماتين chromatin (الحمض النووي دي إن إيه مرتبطاً بالبروتين)، والبروتين نوعان: هيستون وهو الدعامة أو القلب core، ونسبته ١:١ مع دي إن إيه DNA، والهيستون يعتبر بروتين بنائي، يلتف حوله الحمض النووي دي إن إيه، أي أن الهيستون يدعم الحمض النووي.

البروتين الثاني يسمي البروتين الغير هيستوني non-histone، ويدخل بدوره أيضاً في التركيب البنائي للكروماتين، كما يشتمل أيضاً ذلك البروتين الإنزيمات الخاصة بإنتاج حمضي النواة دي إن إيه وآر إن إيه، هذا ويحتوي الكروماتين أيضاً علي نسبة قليلة من الحمض النووي آر إن إيه RNA (شكل ٦).




شكل (٦) يبين صورة لأحد زوجي من الكروموسومات ومكونات الكروموسوم

## دراسات حديثة تتعلق بالكروموسومات:

### ١-دراسة جديدة علي الكروموسومات الجنسية:

قام باحثون من UCLA ومن KU Leuven بعمل دراسة عبارة عن سيناريو خيال علمي يتعلق بعلاجات لبعض الأمراض قد تصبح حقيقة في القريب العاجل،

والتي قد يستفاد منها لإعادة الرؤية عن المكفوفين. تلك الإستراتيجية في العلاج تتمثل في إعادة برمجة خلايا مأخوذة من جلد المرضي فاقدي البصر المكفوفين، وتحويلها إلي خلايا جذعية تسمي induced pluripotent stem cells (iPS)، تلك الخلايا تتحول بدورها إلي خلايا بشرية متخصصة يمكن إستخدامها في إستعادة الرؤية.

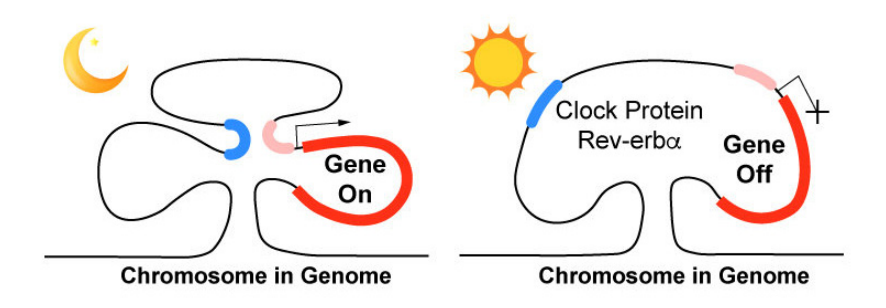
تتميز خلايا iPS بالعديد من المزايا، أحد تلك المزايا في إمكانية إستخدام خلايا ناضجة لإنتاجها ومن ثم فلا حاجة لإستخدام الأجنة، والميزة الاكبر هي أن تلك الخلاياiPS المعاد برمجتها فيها نفس «دي إن إيه DNA » المريض، لذا فلا خوف من رفض الجسم لتلك الخلايا حين زرعها بالجسم.

خلال تلك الدراسة إكتشف فريق البحث أن الخلايا الإنثوية المعاد برمجتها تسلك بصورة مختلفة عن الخلايا الذكرية، وذلك نظراً لما تحتويه كلا النوعين من الخلايا من عدد الكروموسوم إكس X chromosome حيث تحتوي الخلايا المذكرة علي كروموسوم واحد فقط، بينما تحتوي الخلايا المؤنثة علي إثنين، أحدهما يكون معطلاً عن العمل (غير نشط) . لكن عندما يتم إعادة برمجة الخلايا الإنثوية إلي خلايا iPS يتحول الكروموسوم إكس المعطل إلي الصورة النشطة ومن ثم يصبح لدي خلايا iPS الإنثوية إثنين من الكروموسوم إكس نشيطين ويعملان، في المقابل فإنه في خلايا iPS الذكرية والتي تحتوي علي كرموسوم واحد فقط ويكون نشطاً ويعمل، وهذا هو الفرق الذي يخلق الإختلاف في سلوك نوعي الخلايا. نقطة الإختلاف تلك إعتبرها فريق البحث هي المفتاح لمجال في عمليات الوراثة المكتسبة epigenetics والتي منها عملية ميثلة «دي إن إيه DNA » وهي عبارة عن تعديل يحدث في بعض أجزاء من «دي إن إيه DNA » دون أن تسبب تغيير في التتابع الجيني فيه. هذا وإكتشف الباحثون أيضاً أن عملية ميثلة «دي إن إيه DNA » لا تظهر في خلايا iPS الإنثوية، لكنها في المقابل تبقي في خلايا iPS الذكرية، بما قد يساعد الباحثين في المستقبل علي إيجاد وفهم اوسع لتلك العمليات وإنتاج علاجات أكثر فعالية متخصصة علي

أساس التركيب والإختلاف الجيني. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Stem Cell Reports ١٩ إبريل ٢٠١٨ .

٢- عن التحكم في حلقات الكروموسوم وعلاقتها بالتعبير الجيني:

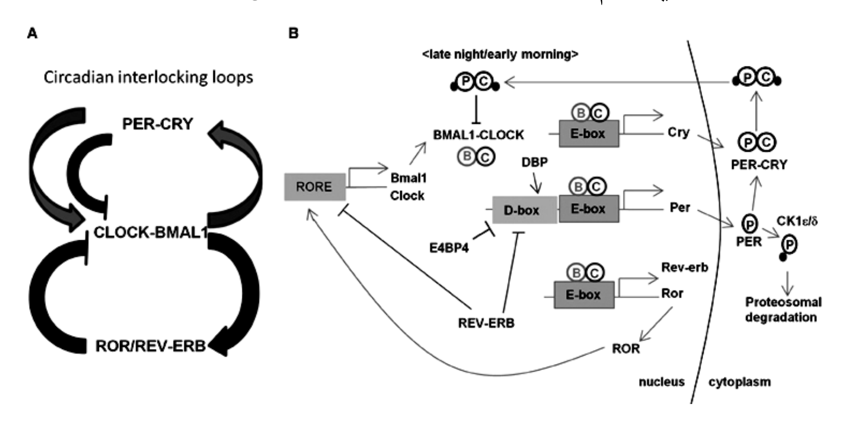
في دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من مدرسة بريلمان Perelman School للطب في جامعة بنسلفانيا ونشرت نتائجها في مجلة العلوم Science في ٩ فبراير ٢٠١٨. أوضحت تلك الدراسة عن دور التعبير الجيني لمعقد البروتين Rev-erb، حيث انه في المساء عندما ينخفض تركيز هذا المعقد البروتيني Rev-erb فإن التعبير الجيني يتوقف turned on بالمعقدات والتي تجعل من حلقة الكروموسوم تتقارب ويجعلها متماسكة، بينما في الصباح وعندما يزداد مستوي Rev-erb فإن معقد البروتين يدفع بالحلقة فيجعلها سائبة causing the loop to loosenومن ثم يفتح عمل turn off التعبيرالجيني (شكل ٧).




شكل (٧) يبين تباين التعبير الجيني بالكروموسومات في الصباح والمساء

ولأن جسم الإنسان يعمل طوال ٢٤ ساعة، بإقان جدولي، فإن دورة اليقظة والنوم اليومية يتحكم فيها الساعة البيولوجية في الجسم، وهي تعمل من خلال التعاون المتمثل في المد والجزر للتعبير الجيني، عن طريق تماسك وإنسياب حلقات

الكروموسوم. فيعمل الجسم علي مدار اليوم ولا يتوقف التعبير الجيني وذلك عندما يتم من خلال «دي إن إيه» ترجمة ثم نسخ عن طريق الحمض النووي «آر إن إيه RNA» لصنع البروتين، والذي تتحكم فيه الساعة الجزيئية بجسم الإنسان. تقوم بروتينات اللب core أو الساعة البيولوجية بتنشيط أو تثبيط معقد البروتينات، ويجعلها تغير من الشكل الفيزيائي لحقات الكروموسوم حيث تتقارب أو تتباعد، ومن ثم يختلف التعبير الجيني بين عمل أو توقف عن العمل. أوضح الباحثون كذلك أن التذبذب اليومي بصورة متناغمة لبروتينRev-erb يتحكم في التعبير الجيني في كبد الفئران عن طريق ما يحدث من تفاعل بين مناطق العمل والتوقف on-and-off regionsعلي نفس الكرموسوم. أوضحت النتائج أن معقد بروتينRev-erb يعمل علي تباعد وصلة- قنطرة- بين مناطق بالكرموسوم وجعلها متباعدة، ومن ثم تكون أقل تماسكاً ومن ثم فإن الحلقة بالكرموسوم تغلق أو تعطل عمل الجينات. هذا وقد ربط الباحثون بين عمل بروتينRev-erb وأمراض مثل السرطان وشرايين القلب تؤثر علي حلقات الكرموسوم ومن ثم التعبير الجيني، لذلك يأمل هؤلاء الباحثون في إكتشاف عقاقير جديدة تؤثر في التعبير الجيني للخلايا السرطانية والأنسجة الأخري غير الكبد، وذلك من خلال الدور الذي يقوم به معقد بروتينRev-erb (شكل ٨).




**شكل (٨) يبين دور العقاقير في التأثير علي العبير الجيني في علاج بعض الامراض**

### ٣-إستهداف التيلوميرات للتغلب علي مقاومة السرطان للعلاج:

دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد ويستار بالتعاون مع المركز الطبي في جامعة تكساس، ونشرت نتائجها في مجلة «أبحاث السرطان الطبية Clinical Cancer Research » ٢١ مارس ٢٠١٨. تناولت الدراسة إستهداف إنزيم التيلوميراز لعلاج سرطان الجلد ميلانوما والمقاوم للعلاج therapy-resistant melanoma . المعروف أن الطفرات التي تحدث في الجين الذي يشفر لإنزيم التيلوميراز telomerase يؤدي إلي إرتفاع في إنتاج البروتين، مما يتسبب في نشاط غير طبيعي لإنزيم التيلوميراز، ولأن هذا الإنزيم هو المسئول عن حماية نهايات الكروموسومات-التيلوميرات-وإنقسام الخلية المستمر، لذا فإن النشاط الزائد لهذا الإنزيم يسمح للخلية بالإنقسام دون توقف أو تحكم (إلي مالا نهاية) مما ينتج عنه مرض السرطان.

في تلك الدراسة قام الباحثون بعمل تعديل في مادة التفاعل substrate الخاصة بإنزيم التيلوميراز وتسمي 6-thio-dG لعمل تعطيل-إعاقة-عمل التيلوميراز، ونتج عن الإختبار علي الفئران أن قامت مادة التفاعل6-thio-dG بالتسبب في موت الخلايا المصابة بسرطان الجلد والتي تحمل طفرات في جين «براف BRAF»، دون ان تسبب أو تؤثر في خلايا الجلد السليمة، هذا بالإضافة إلي أن مادة التفاعل تلك6-thio-dG أعاقت نمو العديد من طفرات الجين براف BRAF « في خطوط خلايا سرطان الجلد المنزرعة (والتي حدث فيها علي الأقل ٥٠٪ طفرات)، عندما تم حقنها في الفئران.

ومن هنا إختبر فريق البحث الدور الذي تقوم به مادة التفاعل6-thio-dG عند إستخدامها لعلاج الأورام السرطانية، وخاصة في خطوط الخلايا البشرية والتي قد قاومت علاج السرطان المناعي، حيث أوضحت حساسية الفئران المصابة

بالسرطان للعاج عند علاج الفئران بهذه المادة6-thio-dG مما يؤكد علي أن إستهداف التيلوميرات يعتبر عامل قوي في علاج سرطان الجلد المقاوم للعلاج.

**٤-دراسة جديدة عن تركيب إنزيم التيلوميراز:**

إكتشف باحثون من بيركلي في جامعة كاليفورنيا تقنية الميكروسكوب الإلكتروني والتي تسمي cryo-electron microscope (Cryo-EM) لمعرفة التركيب البنائي لإنزيم التيلوميراز. تلك التقنية يتم فيها تجميد العينة قبل فحصها، الأمر الذي يؤدي إلي رؤية صورة ثلاثية الأبعاد 3-D molecular structure واضحة وبتفاصيل أكبر ومكبرة وعالية جداً يقاس أجزاءه التي تفحص بالأنجستروم. يعمل إنزيم التيلوميراز telomeraseعلي تحفيز تخليق التيلوميرات الموجودة في نهايات الكروموسومات، تلك التيلوميرات يتم إستهلاكها تدريجياً مع تضاعف الجينوم أثناء إنقسام الخلية ينشط هذا الإنزيم في الخلايا الجنسية والخلايا الجنينية وخلايا السرطان.

أوضح الفحص بالميكروسكوب الإلكترونيCryo-EM أن التيلومير يتركب من فصين two lobes ولهما وظائف محددة، أحد تلك الفصوص عبارة عن قلب محفز catalytic core مسئول عن تخليق دي إن إيه، والفص الآخر بسمي H/ACA ribonucleoprotein lobe وله اهمية كبيرة للتخليق الجيني الحيوي biogenesis لإنزيم التيلوميراز، وكذلك هام لتموضع الإنزيم بالنسبة لجسم كاجال Cajal body ، يمثل هذا الكشف للتركيب البنائي ثلاثي الأبعاد لإنزيم التيلوميراز في الإنسان أهمية كبيرة لأنه سوف يؤدي بالباحثين إلي سهولة تصميم وتخليق علاجات للسرطان وكذلك لوقف الشيخوخة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «نيتشر Nature » في ٢٥ إبريل ٢٠١٨.

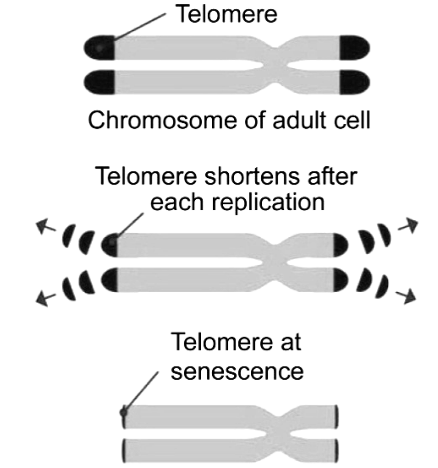
***

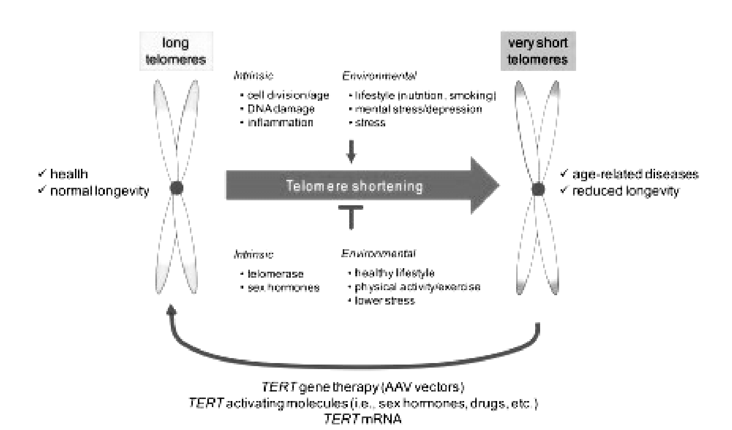
### ٥-علاقة إنزيم التيلوميراز بالشيخوخة ومرض السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من قسم معهد الطاقة للجينوم والبروتيوم في جامعة كاليفورنيا- لوس أنجليوس تناولت علاقة إنزيم التيلوميراز بالشيخوخة والسرطان، مستخدمين لذلك كائن دقيق وحيد الخلية يسمي «تتراهيمنا ثيرموفيلا Tetrahymena thermophile » وهو شائع الوجود ومنتشر في الجداول المائية العذبة، كما أنه يعتبر هو أول كائن إكتشفت فيه إنزيم التيلوميراز والتيلوميرات. هذا ومن المعروف أن الجزء المحفز الأساسي لإنزيم التيلميراز يتشابه في جميع الكائنات الحية، بما فيها الإنسان.

يحتوي التيلوميراز علي ناسخ عكسي خاص specialized «reverse transcriptase»، وهي فئة من البروتينات تحتوي أربعة اماكن رئيسية، إضافة إلي العديد من التحت مناطق sub-regions. في تلك الدراسة تناول الباحثون الكشف عن منطقة واسعة من التحت مناطق sub-regions تسمي «تراب TRAP » موجودة في إنزيم الناسخ العكسي reverse transcriptaseRNAوالتي تستخدم الحمض النووي آر إن إيه لتكوين دي إن إيه. يحدث أثناء نسخ تتابعات آر إن إيه إعتباطياً-دون نظام-يتكون من ثم دي إن إيه DNA، خلال ذلك يشفر الناسخ العكسي للتيلوميراز فقط ستة نيوكليوتيدات خاصة في جزيء آر إن إيه عديد من المرات من اجل تكوين سلسلة طويلة من دي إن إيه، في تلك الأثناءء يلعب تراب TRAP دوراً محورياً في إضافة أجزاء صغيرة من DNA إلي نهايات الكروموسومات بهدف الحفاظ عليها من البلي أو التآكل shrtening عند كل إنقسام تقوم به الخلية. في تلك الدراسة ولأول مرة إستطاع الباحثون من الكشف عن تركيب وشكل وكذلك مغزي TRAP ومنطقة التفاعل الخاصة بها. ومن أجل إستمرار خلايا السرطان في النشاط والإنقسام، فإن ما بها من تيلوميراز يكون نشطاً وهو عكس ما

يكون عليه في الخلايا السليمة، ولتقليل والحد من نشاط التيلوميراز في الخلايا السرطانية من أجل توقف الإنقسام الخلوي الغير طبيعي-السرطاني-قام فريق البحث بإستهداف والتقليل من نشاط التيلوميراز، بما يمثل طريقة جديدة ومبتكرة لعلاج السرطان.




**شكل (٩) يبين تأثير الوراثة والبيئة على طول التيلومير والشيخوخة**

الفصل الثاني




# اللولب المزدوج واستخداماته

### اللولب أو الحلزون المزدوج«دي إن إيه»:

في إبريل ١٩٥٣ وبعد بحث طويل إستمر سنوات، إستطاع جيمس واطسون James Watson وفرانسيس كريك Francis Crickواللذان كانا يعملان في كمبريدج إقتراح تصورنموذج اللولب المزدوج double helix لتفسير تركيب «دي إن إيه» الخلية، وكان قد سبقهم محاولات علماء آخرين للكشف عن تركيب الحامض النووي «دي إن إيه». وقد قضي واتسون وكريك أسابيع عديدة في بناء نماذج مختلفة بإستعمال قضبان وصفحات كرتونية لتمثل الذرات داخل جزيء «دي إن إيه»، وبعد محاولات عديدة، فجأة وجدا نموذج يتماشي مع نمط أشعة إكس، وكان نموذجاً بسيطاً، يعكس روعة الفكرة في بناء مادة الوراثة، والتي أوضحوا من خلال البحث الذي تم نشره الإزدواجات المحددة التي إفترضوا أنها تمثل آلية نسخ المادة الوراثية، وقد حصلا علي جائزة نوبل في الطب والفسيولوجيا في ١٩٦٢ عن إكتشافهم هذا.

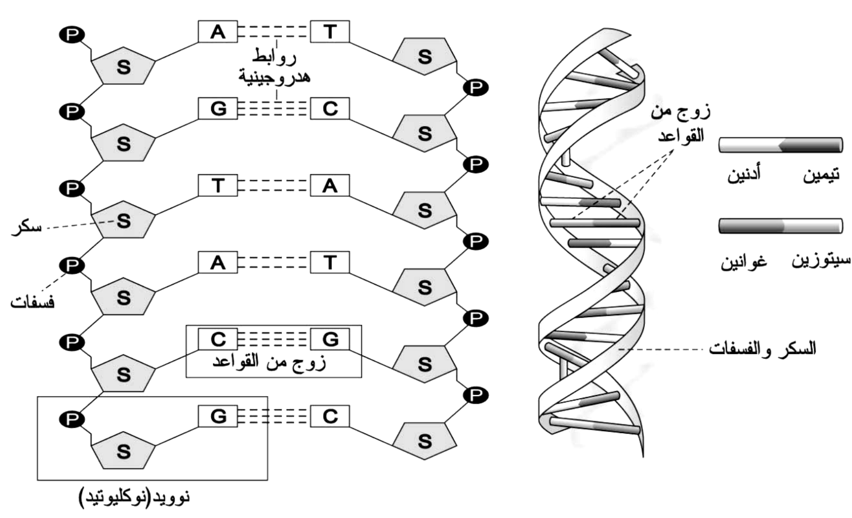
ويعد نموذج واتسون وكريك لتركيب الحمض النووي «دي إن إيه DNA»، والذي يشبه السلم المزدوج، مكون من خيطين، يلتف الخيطان معاً ويتخذا إتجاهين معاكسين، بحيث يرتبط كل منهما بالآخر عن طريق قاعدتين نيتروجيتين

معاً، فترتبط قاعدة الأدينين مع قاعدة الثيامين، وقاعدة السيتوزين مع قاعدة الجوانين. وبصورة أخري، يكون جانبي السلم عبارة عن سلسلتان طويلتين من السكر الدي اوكسي ريبوز deoxyribose ودرجات السلم مكونة من القواعد النيتروجينية (الأدنين A« adenine» والجوانين G« guanine»والسيتوزين C« cytosine» والثيامين T« thiamine»، بالإضافة إلي الفوسفات، بما يمثل الثلاثة مكونات (قاعدة نيتروجينية+سكر+فوسفات)ما يسمي بالنيوكلوتيدة nucleotide، وإذا حذف الفوسفات من ذلك التركيب الثلاثي سميت بالنيوكليوسيد nucleoside شكل (٩). هذا إضافة إلي أن واتسون وكريك قد أوضحا أيضا مفردات-أجرومية-أو ألف باء اللغة التي يكتب بها نمط الشفرة الوراثية، ودلالات معانيها، والتضاعف الكيماوي للجينات، وكذلك تأثير النمط الجينات المشفر علي الكائن.

اللولب المزدوج بالكروموسوم الواحد عبارة عن خيط طوله حوالي ٥ سنتيمتر، أي ما يقرب من بوصتين، ومن ثم يكون طول الخيط الكلي في دي إن إيه في مجمل عدد ٢٣ كورموسوم بالبويضة البشرية هو ستة أقدام (مترين)، أي ان كل خلية جسدية في الإنسان تحتوي النواة فيها علي ٢٣ زوج من الكروموسومات، إذن يكون طول خيط الحمض النووي DNA فيها أكبر من مترين، وبالنظر لبلايين الخلايا في جسم الإنسان البالغ، والتي تتكون من حوالي ٢١٠ نوع مختلف، كلها قد بُنيت بنفس المجموعة من الجينات في جزيء «دي إن إيه»، فتكون النتيجة أنه عندما يتم ربط جميع خيوط الحمض النووي دي إن إيه الموجودة في كل كروموسومات أنوية هذا العدد المهول من خلايا الإنسان، فيتكون خيط طوله- كما يقدره العلماء بالتقريب-يربط بين الأرض والشمس ٥٠٠ مرة.

إقترح ماكس ديلبريك أسم «الجزيء الرئيس» أو علي طريقة العلة الأولي لأرسطو أي المحرك الذي لا يتحرك، علي الحمض النووي دي إن إيه، وذلك لأن

أفعاله تخلق الشكل والنمو، في الوقت الذي لا يتغير أثناء قيامه بذلك.




شكل (٩) يبين تركيب «دي إن إيه»

## تموضع جزيء دي إن إيه في النواة:

أبحاث عديدة نشرت لشرح موضع اللولب المزدوج في النواة. في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد الأبحاث الطبية يقودهم «جوتمان» تناولت طريقة جديدة سميت «سبريت SPRITE » لعمل خريطة ثلاثية الأبعاد توضح كيفية تموضع جزيء دي إن إيه DNA في فراغ داخل النواة، إضافة إلي توضيح كيفية تفاعل الكرموسومات مع بعضها وأيضاً مع الأجسام النووية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «الخلية Cell » السابع من يونيو ٢٠١٨. فحص الباحثون تجمعات في صورة معقدات complexes من الجزيئات داخل النواة لرؤية وقياس أي من الجزيئات يتفاعل مع الآخر، وكذلك مكانه. كل معقد في النواة خلال دراسته عن طريق تلك التقنية الجديدة أطلق عليه شفرة خاصة-باركود-جزيئية

molecular barcode مختلفة، حيث أنه في داخل المعقد الواحد تستقبل الجزيئات نفس الباركود، ومن ثم يمكن بعد ذلك تحطيم المعقدات، وبعدها يتم فحص وتحليل الجزيئات. تمكن العلماء بواسطة تلك الطريقة من تحديد عدد الجزيئات-سواء جزيئين أو أكثر-التي تتفاعل معاً، وذلك إعتماداً علي إحتوائها نفس الباركود. بإستخدام SPRITE إكتشف الباحثون أن الجينات الموجودة في الكروموسومات المختلفة أي دي إن إيه الحلزوني تتجمع معاً حول أجسام نووية معينة، وتتجمع الجينات الغير نشطة أي التي لا تعمل معاً حول جسم نووي يسمي النوية nucleolus، والتي تقوم بدور غلق أو وقف عمل turned off عبر جميع الكروموسومات المختلفة. تحتوي النوية بروتينات كابتة repressive موجودة علي جزيء دي إن إيه، وتعمل تلك البروتينات علي حماية الجينات كي تبقي معطلة ولا تعمل، في المقابل تتجمع الجينات العاملة أو النشطة حول نوع آخر من الجسم النووي يسمي nuclear speckle يحتوي جزيئات تقوم بالمساعدة لفتح وتنشيط عمل الجينات turned on من اجل تصنيع البروتينات.

تلك التقنية أمكنت الباحثون من متابعة وقياس آلاف الجزيئات من دي إن إيه و آر إن إيه في خلية واحدة وهما في حالة تلاقي معاً في مدارات hubs متنوعة حول النواة، والتي من المعتقد انها تساعد الخلية علي حماية والحفاظ علي جزيء ال«دي إن إيه» في حالتي الغلق والفتح بصورة فاعلة في أجزاء مختلفة من النواة، وذلك كي تسمح للألة الخلوية علي الإستمرار لتكون مهيأة لتفعيل الجينات المعينة داخل النواة حسب متطلبات عمل وحياة الخلية.

## التمايز بين الأفراد:

ما يجعل كل شخص متفرداً، يعتبر من عظمة ونعمة الله علي البشر عموماً. هذا وتوجد صعوبة في إيجاد إختلاف بين الأشخاص في تتابعات القواعد، حيث أنه من الممكن فحص آلاف الحروف قبل العثور علي إختلاف واحد، ويتمثل علي

سـبيل المثـال في قاعـدة الثيـامين T في شـخص بـدلاً مـن السـيتوزين C. أي أن الأشخاص تتشابه علي نحو لا يصدق، بحيث يكفي الفرق الغاية في الصغر هذا كي يفسر التفرد الهائل للنوع البشري. ولتسهيل الفهم، نتذكر أن كل فرد لديه ٢٣ زوج من الكروموسومات، تلك الكروموسومات أخذها كـل فـرد مـن كـلا الوالـدين. حيـث أن زوج الكروموسـوم رقـم ١، هـو أكبـر زوج مـن الكروموسـومات، والشخص قد يرث أحد تلك الكروموسومين والآتي من الأم والتي هي بدورها إما أنها قد ورثته من أمها أوأبيها (يمكن تسميتهما $m^+$ و$f^+$ ) وقد يرث نفس الشخص الكروموسوم من أبيه والذي قد أتي من والديه ويمكن تسمية كـل منهمـا +M و$F^+$ ). وعند ميلاد هذا الشخص يمكن أن يكون زوج الكرموسوم لديه هو: $m^+M1$ أو $F^+m1$ أو $M^+f1$ أو$F^+f1$ ، بحيث تحدث هذه التوافيق في كل كرموسوم لـدي هـذا الشخص، ولنتذكر أن«دي إن إيه DNA» الأب هو بدوره توليفة من والديه، و«دي إن إيه DNA» الأم أيضاً توليفة من والديها. وهذا هو السبب في إستحالة أن يماثـل أحد الأشخاص شخص آخر علي هذا الكوكب، ولن يحـدث إلا في حالـة التـوائم المتطابقة، وسبحان الله الخالق المُبدع.

من مميزات جزيء «دي إن إيه DNA» أنه يمتلك القدرة عـلي نسـخ ذاتـه عنـد توفر الظروف المناسبة، ولذا تسمي ناسخات، هـذا وإذا وجـدت الناسـخات مـا يلزم لتناسخها، سوف تتناسخ وتظل باقية عبر الأجيال، ولذلك نراهـا مسـتمرة في الكائنات العضوية الحيـة، وتتمثـل في مـثلاً في الأعـين والبشـرات (لـون الجلـد) والعظام وأصابع الأقدام والامخاخ والغرائز وغيرها. تلـك الأشـياء هـي بـدورها أدوات تناسـخ«دي إن إيـه DNA» وهـي في ذات الوقـت تتسـبب عـن إختلافـات في«دي إن إيه DNA» بمعني أنها تُحدث تأثيراً في تناسخ«دي إن إيـه DNA» الـذي هو سبب وجودها، عن طريق تأثيرها في بقاء وتكاثر الأجساد التي تحملهـا زالتـي في ذات الوقت تحوي«دي إن إيـه DNA» نفسـه، وبالتـالي فـإن«دي إن إيـه DNA»

يشاركها ذات المصير، بمعني أن«دي إن إيه DNA» نفسه يمارس تـأثيراً سـلطوي علي مستقبله هو نفسه، والأجساد وكذلك اعضاءها وأنماط سلوكها تمثـل أدوات هذه الصورة السلطوية.

## رؤية جديدة عن تركيب جزيء دي إن إيه :

كشفت دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من معهد جارفان للأبحاث الطبيـة في إستراليا عن تركيب جديد لجزيء دي إن إيه DNA في الخلايـا، ذلـك التركيـب يختلف عن التركيب المعرف والذي إكتشفه واطسـون وكريـك ١٩٥٣، ويسـمي «i-motif» يتواجد في عقدة knot حلزونية لشريطي دي إن إيـه، والتـي لم تـري مـن قبـل داخـل الخلايـا الحيـة، نشـرت نتـائج هـذذا الإكتشـاف في مجلـة Nature Chemistry ٢٣ إبريل ٢٠١٨.

الشكل الجديد لجزيء دي إن إيه i-motif يبدو مختلفاً كلية للشريط الحلزوني dsDNA ويتمثـل شـكل i-motif في صـورة أربعـة خيـوط مـن عقـدة دي إن إيـه، وتتركب هذه العقدة بحيث ترتبط قواعد السيتوزين في نفس الخيط من دي إن إيـه مع بعضها، بدلاً من إرتباطها مع قواعد الجـوانين في الخـيط المقابـل في التركيـب العـادي double helix. إسـتخدم البـاحثون وسـيلة دقيقـة لرؤيـة i-motif داخـل الخلايا، تلك الوسيلة عبارة عن جزء من جسم مضـاد يمكنـه تحديـد والإمسـاك بشدة وبصورة متخصصة مع i-motif ، وبإسـتخدام تلـك الاداة الجديـدة للبحـث عن i-motif كشف الباحثون عن مكـان وموقـع i-motif في خطـوط مـزارع خلايـا بشرية بالإستعانة بالصبغ الفلوريسنتي، تمكن البـاحثون مـن تحديـد العديـد مـن أماكن spots ذات لون أخضر (الفلوروسين) داخـل النـواة، بمـا يشـير إلي موقـع ومكان i-motif . أوضح الباحثون ان تركيب i-motif الرباعي يتكون في الغالـب في نقطة خاصة من دورة الخلية وهي الطـور G1 : حيـث يـتم فيهـا قـراءة دي إن إيـه بنشاط، كما كشف الباحثون أيضاً أن i-motif قد ظهرت في بعض المناطق مـن دي

إن إيه الحافزة promotor regions والتي تتحكم في أي الجينات يعمل أو لا يعمل switched on or off ، هذا ووجدت أيضاً في التيلوميرات الهامة في عملية الشيخوخة.

## الحمض النووي آر إن إيه RNA

الحمض النووي آر إن إيه أو ribonucleic acid (RNA) هو عبارة عن عديد النيوكليوتيدات polynucleotides ويشبه في تركيبه دي إن إيه، بإستثناء أن القاعدة النيتروجينية «الثايمين T» في جزيء «دي إن إيه» تُستبدل بالقاعدة النيتروجينية اليوراسيل.

## أنواع آر إن إيه :

حسب ما إذا كان الحمض النووي آر إن إيه المشفرة coding (تشفر لها جينات علي الجينوم أي دي إن إيه) أو لا تشفر non-coding RNAs (ncRNAs) لكن يتم التشفير لها عن طريق جيناتها الذاتية، الحمض النووي آر إن إيه عبارة عن نوعين أساسين، هما الحمض النووي آر إن إيه الذي يشفر (الحمض النووي الرسول mRNA ) ويمثل ٢٠٪ من إجمالي الأحماض النووية آر إن إيه الإخري الغير مشفرة وهي الحمض النووي الناقل tRNA والحمض النووي الريبوسومي rRNA والأحماض النووية آر إن إيه المنظمة regulatory) والتي تمثل جميعها ٨٠٪. وسوف نتناول شرحها بالتفصيل كما يلي:

### ١ - الحمض النووي الرسول mRNA:

الحمض النووي الرسول يقدر العلماء نسبته بحوالي ٥٪ من إجمالي كافة أنواع الحمض النووي آر إن إيه، وهو الذي يحمل الشفرات الوراثية التي تم نسخها من دي إن إيه كي تترجم إلي بروتينات عن طريق الريبوسومات بالخلية. يتكون اولاً

من الحمض النوويآر إن إيـه الرسـول الأولى (precursor mRNA (Pre-mRNA في النواة، وبمجرد تكوينه يحـدث لـه تهيئـة-أو تصـنيع processed ويتحـول إلي حمض نووي رسول ناجح mature mRNA والذي يخرج من النواة للسـيتوبلازم، وخلال ذلك يتم حذف ما به من إنترونات أو الزيـادة في Pre-mRNA مـن قواعـد نيتروجينيـة بواسـطة جسـيمات تفـرز إنزيمـات سبليسـيوزوم spliceosome»، وتسمى بعملية التشذيب.

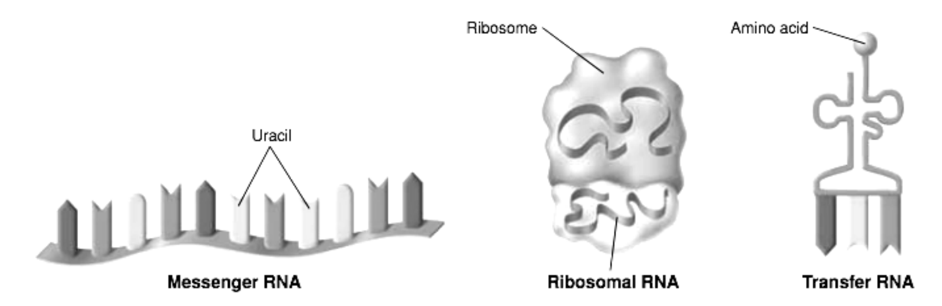
**٢- الحمض النووي الريبوسومي rRNA:**

يوجد هذا النوع من الحمض النووي آر إن إيه في ريبوسومات الخلية rRNAs، ويمثل ٨٠٪ من إجمالي آر إن إيه بالخلية، وتتكون الريبوسومات من تحـت وحـدة كبيرة large subunit تسمي 50S وتحت وحدة صـغيرة small subunit تسـمي 30S وكلاهما بهما جزيئات آر إن إيه الخاصة بهما. يتحد آر إن إيه الريبوسومي مع البروتينـات بالسـيتوبلازم مكونـة الريبوسـومات والتـي بـدورها تقـوم بتصـنيع البروتينات بالإستعانة بإنزيمات موجودة في الريبوسومات.

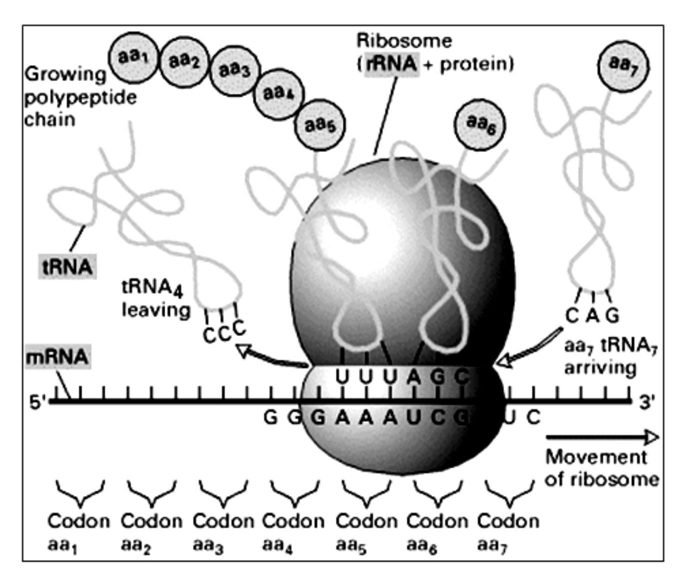
**٣-الحمض النووي آر إن إيه الناقل tRNA**

الحمـض الننـوي الناقـل هـو أصـغر أنـواع آر إن إيـه الثلاثـة (٧٥-٩٥ نيوكليوتيدة)، يقوم بدور هام في عملية الترجمة حيث يقوم بنقل الأحمـاض الأمينيـة عند تصنيع البروتينات، في نظام بحيث أن كل حمـض أمينـي (مـن أصـل عشـرون حمض أميني موجودة بالخلية) له آر إن إيه ناقلtRNA خاص به، ويدخل-حسـب تسلسله-إلي سلسلة عديدة الببتيد التي تتكون أثناء عملية الترجمة. يقوم إيضاً آر إن إيه الناقل tRNA بعمل تنظيمي-تكييفي-adaptor خلال ترجمة التتابعات الجينيـة علي الحمض النووي الرسول mRNA لذا تسمي أيضاً جزيئات adaptors، يوجد بأطراف هذه الجزيئات « آر إن إيه ناقل» تتابع-تسلسل-قصـير مكـون مـن ثلاثـة قواعد مطابقة لتتابع معين في «آر إن إيه» الرسول، والتي تشفر لحمض أميني واحد

فقط. ويوجد مثال يشرح ذلك حيث أنه لو تخيلنا خروج الحمض النووي آر إن إيه الرسول من النواة جاعلاً تعليمات لبناء بروتين معين، هذه التعليمات عبارة عن الشفرة الثلاثية CUG وهي للحمض الأميني «ليوسين» الموجودا ضمن تركيب هذا البروتين، وعندما يصل«آر إن إيه» الرسول إلي الريبوسومات، يكون آر إن إيه الناقل حاملاً تتابع في أحد طرفيه هو GAC وهو المكمل للشفرة الثلاثية CUGفيرتبطان معاً ويكونان سلسلة مزدوجة مصغرة من جزيء آر إن إيه من خلال هذه القواعد الثلاث، وفي الطرف الآخر من آر إن إيه الناقل يرتبط جزيء الحمض الاميني ليوسين، وهذا يجعله جزءاً من الريبوسوم، مما يجعل الإنزيمات تقوم علي الفور من ربطه بالحمض الأميني السابق في سلسلة البروتين المتنامية. ويغادر جزيء آر إن إيه الناقل الريبوسوم ليحل مكانه آر إن إيه ناقل آخر، وهكذا. شكل (٩) وشكل (١٠) شكل (١١).




**شكل (٩) يبين أنواع الحمض النووي آر إن إيه**

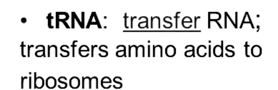


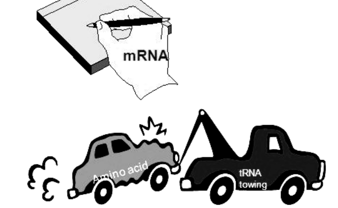

شكل (١٠) يوضح عمل الأنواع الثلاثة للحمض النووي
آر إن إيه التي تشترك في تصنيع البروتين

Remember there are three
types of RNA

- **mRNA**: messenger RNA; carries DNA message to ribosomes

- **tRNA**: transfer RNA; transfers amino acids to ribosomes






- **rRNA**: ribosomal RNA; makes up ribosome-protein factories of the cell



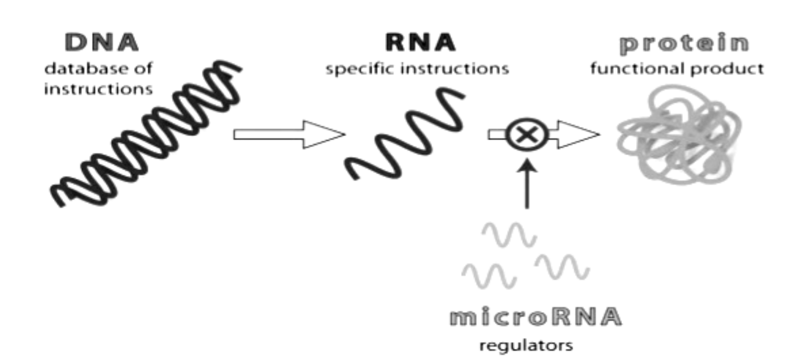

شكل (١١) يبين وظيفة كل من أنواع الحمض النووي آر إن إيه الثلاثة

**٤-الأحماض النووية آر إن إيه التي تقوم بدور تنظيمي regulatory RNAs**

يتكون ذلك النوع من الحمض النووي من أنواع مختلفة كما يلي:

**أ-الحمض النووي آر إن إيه الصغيرmicroRNA**

وهي تقوم بتنظيم التعبير الجيني عقب عملية النسخ من اجل إسكات الجينات gene silencing وتعمل علي تنظيم البروتينات بعد عملية الترجمة، وهي عبارة عن خيط مفرد من آر إن إيه ssRNA، وتعتمد في تكونها علي نشاط إنزيمي دورشا ودايسر Dorsha and Dicer enzymes ، هذا إضافة إلي أنها تشترك في عملية التشكل في الخلايا differntiation، وتنامي السرطان والأمراض شكل (١٢).




**شكل (١٢) يوضح دور الحمض النووي آر إن إيه الصغير**

**ب-الحمض النووي الصغير المتداخل small interfering RNA (siRNA)**

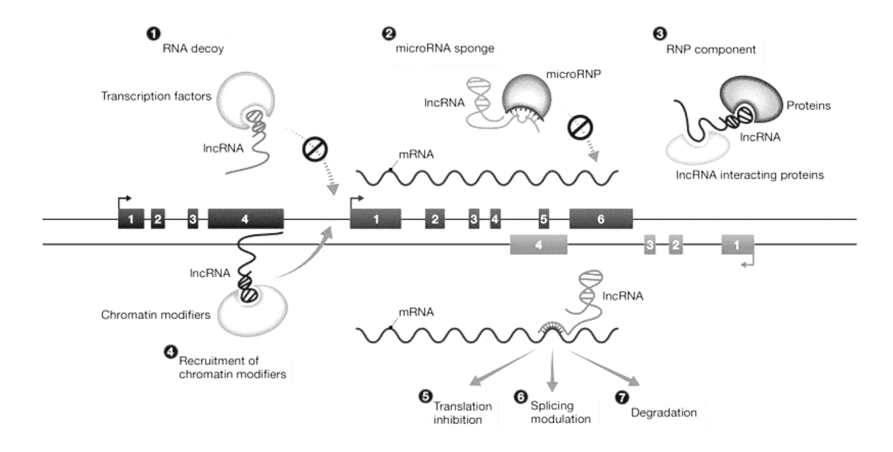
هذا النوع من الحمض النووي آر إن إيهsiRNA يقوم بتحطيم جزيئات الحمض النووي آر إن إيه التي لم تعد الخلية في حاجة إليه، ويتكون من خيط ثنائي dsRNA طولها ٢٠-٢٤ نيوكليوتيدة.

**ج- الحمض النووي الصغير آر إن إيه من النواة small nuclear RNA (snRNA)**

وهو نوع تنظيمي، يقوم بتهيئة الصورة للحمض النووي التمهيدي الرسول pre-mRNA وهي أيضاً عبارة عن عوامل-بروتينات-تستخدم في عملية وتنظيم النسخ، كما تحمي إنزيم التيلوميراز بالكروموسومات، طولها تقريباً ١٥٠ نيوكليوتيدة.

**د-الحمض النووي آر إن إيه الغير مشفر الطويل long noncoding RNA (lncRNA)**

يعمل علي تهيئة وتحور الكروماتين، كما يشترك في تنظيم عملية النسخ، وكذلك عملية التشذيب splicing هذا وينظم أيضاً نشاط microRMA and siRNA ، طوله أكبر من ٢٠٠ نيوكليوتيدة شكل (١٤).




**شكل (١٤) يبين دور الحمض النووي آر إن إيه الغير مشفر الطويل**

### هـ-آر إن إيه-بيوي المتفاعلة Piwi-interacting RNAs (piRNAs)

تلك الجزيئات طولها ٢٩-٣٠ نيوكليوتيدة وهي توجد ولها نشاط في خطوط الخلايا الجنينية والخلايا الجذعية من اجل الحفاظ علي ثبات الجينوم، ويعتقد أن لها نشاط مضاد-في إسكات silencing-الجينات القافزة، وتلعب دور أيضاً في عملية تكوين الجاميتات gametogensis، ترتبط عن طريق بروتينات بيوي PIWI ومنها ( Mili. Miwi1. Miwi2) في الثدييات.

## إستخدامات آر إن إيه خارج الخلايا واسمات حيوية:

يعتمد الأطباء حديثاً في تشخيصهم وتتبعهم لبعض الأمراض وخاصة مرض السرطان علي الواسمات-العلامات-الحيوية biomarkers مثل إستخدام التروبونين القلبي cardiac troponin، والذي يظهر في دماء مرضي الأزمات القلبية، وهذا يساعدهم في تتبع حالة المريض والوقوف علي حالتهم.

في دراسة تمثل ثورة جديدة في عملية تشخيص وتتبع حالات مرضية كثيرة، إستطاع علماء من جامعة روكفلر تطوير طريقة لعزل وتعريف أجزاء صغيرة جداً من الحمض النووي آر إن إيه موجودة ضمن مكونات-منتجات-دم الإنسان، تسمي آر إن إيه خارج الخلية extracellular RNA (exRNA)، وإستخدامها كواسمات حيوية. الحمض النووي آر إن إيه exRNA تلك الفئة إكتشف العلماء أن العديد من أنواع الخلايا تنتجها، بما فيهم خلايا الأورام السرطانية، ومن ثم تسير بعد إفرازها في تيار الدم، بما يمكن الباحثون من إستخدام exRNA لفحص وتحليل النسيج أو الأعضاء مثل الكبد أو القلب، لكن المشكلة التي كانت تواجه الباحثون من قبل هلي ضآلة تلك الكميات من exRNA التي تصل للدم خاصة البلازما والسيرم. يوجد أكثر من ٩٩٪ من exRNA في عينات السيرم، والتي تأتي من خلايا الدم، مما يجعل من الصعوبة عزلها والتعامل معها، بينما باقي ١٪

فيخرج من الأعضاء والأنسجة مباشرة في تيار الـدم، وهـي الكميـة الأهـم والتـي يمكن إسغلالها وإستخدامها واسمات حيوية لما لهـا مـن أهميـة كبيـرة. لكـن مـا يجعل الأمر أكثر سوءاً هو وجود إنزيمات تسمي نيوكلياز nuclease تعمـل عـلي تحطيم أي كميات من exRNA بصورة سريعة في العينة التي يـراد جمعهـا، هـذا مـا جعـل فريـق البحـث في تلـك الدراسـة والتـي نشـرت في دوريـات National Academy of Sciencesفي يونيو ٢٠١٨، من إستخدام روبوتات سائلة لتحضير وتركيز exRNA في البلازما والسيرم من العينات التـي تـم جمعهـا للإختبـار. هـذه الطريقة تعتمد في الإختبار علي نظام آلي، وقد إختبر الباحثون خلاله ٣١٢ عينة، تـم جمعها من دماء ١٣ موضوع أو حالة سليمة شملت رجال ونساء، وذلك مـن اجـل الوقوف والتأكد من ثبات جزيئات exRNA في العينات، وقد أوضحت النتـائج أن exRNA الموجودة في الدم ومصدرها العضلات لتصل إلي الغدد الصماء العصبية neuroendocrine–ما تفـرزه الخلايـا العصـبية في الـدم–وكـذلك مـن الخلايـا الطلائية تبقي ثابتة في تركيبها وتركيزها لأكثر من شهرين، كما أكدت النتائج أيضـاً أن تلك الطريقة الجديدة بالإضافة إلي كفائتها فهـي تعتبـر سـريعة ودقيقـة، حيـث يمكن الاعتماد عليها للوقوف علي نوعية الطعام وكذلك عوامل أخري للمـأخوذة منهم العينة، وذلك من خلال صورة أو البروفيل profile الخاص بعينـة exRNA، لكن تظل مشكلة تواجه الباحثون، ألا وهي التكلفة الباهظة لتلك الطريقة.

### دي إن إيه الميتوكوندريا والتاريخ الوراثي:

لا يقتصر وجود DNA في كروموسومات خلايا الإنسان فقط، وإنما يوجد أيضاً في أجسام بالخليـة تسـمي «الميتوكونـدريا mitochondria » والتـي تعتبـر مكـان تصنيع جزيئـات الطاقـة ATP للخليـة. ويعتبـر «دي إن إيـه» الميتوكونـدريا مثـل كروموسوم مصغر طوله ستة عشرة ونصف الألف من القواعد، أي ما يعتبر نقطـة عند مقارنته بالعدد الكلي للقواعد في كروموسومات النواة (تبلغ ثلاثة آلاف مليون

قاعـدة). تختلـف الشـفرة الوراثيـة في «دي إن إيـه» الميتوكونـدريا عـن تلـك المسـتخدمة في كروموسـومات النـواة إختلافـاً بسـيطاً، حيـث تحـوي جينـات الميتوكوندريا شفرة خاصة بالإنزيمات التي تمسك بالأكسـجين مـن أجـل إتمـام مهام الميتوكوندريا، وهذا رغم وجود جينات كثيرة في كروموسومات النـواة هـي التي تتحكم في أعمال الميتوكوندريا.

تنفرد الميتوكوندريا في أنها تنتقل إلينا من أمهاتنـا فقـط، ويوجـد بكـل بويضـة بشرية ٢٥٠ ألف مليون من الميتوكوندريا تسـبح في السـيتوبلازم، مقارنـة بالعـدد القليل من الميتوكوندريا الذي يحتويه الحيوان المنوي الواحد في الإنسان، والذي يكفيه فقط لتوفير الطاقة واازمة للسباحة للوصول للبويضة. وبعـد أن يـنجح أحـد الحيوانات المنوية في دخول البويضة وتسليم ما يحمله مـن مـادة وراثيـة منشـأها النواة، يصبح بعد ذلك في غير حاجة لما يخصه من ميتوكوندريا، ومن ثم يتخلص منها مع الذيل. ولا يدخل إلي البويضة المخصبة رأس الحيوان المنوي وما فيه من «دي إن إيه DNA » والتي تتحد مع «دي إن إيه نواة البويضة والذي منشـأه «دي إن إيه» النووي من كلا الوالدين .وتظل الميتوكوندريا الوحيدة في البويضة هـي تلـك التي كانت في ستوبلازمها منذ البداية والتي إنتقلت إليها بالوراثة فقط من الأم مـن خلال بويضتها، لذلك تتوارثها الأجيال مـن الخـط الأنثـوي. يبقـي «دي إن إيـه» الميتوكوندريا نقياً، لأنه لا يتختلط مع«دي إن إيـه» الأب عنـد إنجـاب الـزوجين لأبنائهم، بما يعنـي أنـه يماثـل تمامـاً وبالضـبط«دي إن إيـه» داخـل خلايـا الأم، وكذلك«دي إن إيه» خلايا أم الأم وهلم جرا.

هذا ويمكن تتبع مسار«دي إن إيه» الموجـود في الميتوكونـدريا للوصـول إلي الإناث الأمهات الأصول، بما يعتبر دليل إضافي يمكن إسـتخدامه لإثبـات البنـوة للأم. هذا وحجم«دي إن إيه» الميتوكوندريا يعتبر صـغير جـداً مقارنـة بجزيئـات

«دي إن إيه» الموجود في النواة. هذا ويعتبـر العلمـاء «دي إن إيـه» الميتوكونـدريا أكثر إثارة وجاذبية عندما يتطلب الأمر إستقصاء التطور البشري، حيـث أن معـدل الطفرات في«دي إن إيه» الميتوكوندريا أكبر من التي تحدث في«دي إن إيه» النواة، بمعني أن الساعة الجزيئية التي يمكن مـن خلالهـا حسـاب مـرور الوقـت تكـون حركة تروسها في الميتوكوندريا أسرع كثيراً مما في النواة، وذلك لأنه تقريبـاً وعنـد إنقسام الخلية تحدث الطفرات في قاعدة نيتروجينيـة فقـط مـن بـين ألـف مليـون قاعدة، في المقابل يحدث في الميتوكوندريا عشرين ضعفاً من الطفرات مقارنة بمـا يحدث في النواة، وعلي المدي الطويل فإن عدد الطفرات في الميتوكونـدريا يكـون أكبر مما في الإمتداد الطولي المساوي من«دي إن إيه» النواة.

للتأكيد علي دور الميتوكوندريا في هذا المجال، يوجد إمتـداد قصـير في«دي إن إيه» الميتوكوندريا يكون معدل الطفرات أكثـر، وطولـه هـذا الإمتـداد نحـو ٥٠٠ قاعدة، وتسمي «منطقة الـتحكم» وفيهـا يـتم تجميـع طفـرات عديـدة، وخـلاف باقي«دي إن إيه» الميتوكوندريا لا يحمل هذا الإمتداد شفرة لشيء محـدد، بـدليل عدم تأثر إنزيمات الميتوكوندريا بذلك، لكن يحدث ذلك عندما تحدث الطفرات في أجزاء أخري من«دي إن إيه» الميتوكونـدريا خـارج«منطقـة الـتحكم» ، يوجـد بعض الأمراض العصبية النادرة تنـتج عـن طفـرات في الجينـات وتكـون نتيجتهـا حدوث خلل في العمل بأجزاء أساسية من ماكينـة المتوكونـدريا. تلـك الطفـرات تموت تدريجياً لأنها لاتمرر للأجيال التالية إلا نادراً. أما الطفرات التي تحـدث في منطقة التحكم لا يمكن التخلص منها مثل سابقتها (التي تحدث بعيداً عن منطقـة التحكم) بسبب أن منطقة التحكم ليس لها وظيفة محددة (محايـدة)، والـذي قـد تكون له أهمية ضرورية لإنقسام المتوكوندريا بصورة سليمة بالرغم من عدم اهميـة ما به من تتابع في القواعد النيتروجينية sequence. من هنا فيوجـد إمتـداد صـغير مليء بالطفرات المحايدة، ومن ثم سوف يكون من السهل معرفـة-قـراءة-التتـابع

من القواعد في تلك المنطقة (٥٠٠ قاعدة فقط)، مما يجعلها أسرع وأرخص من قراءة كافة التتابعات في الميتوكوندريا (أكثر من ١٦ ألف قاعدة) لذلك فيمكن الإستعانة بالتتابع في قواعد دي إن إيه الميتوكوندريا وما يوجد من طفرات في منطقة التحكم للغوص في أعماق تاريخ الإنسان الوراثي.

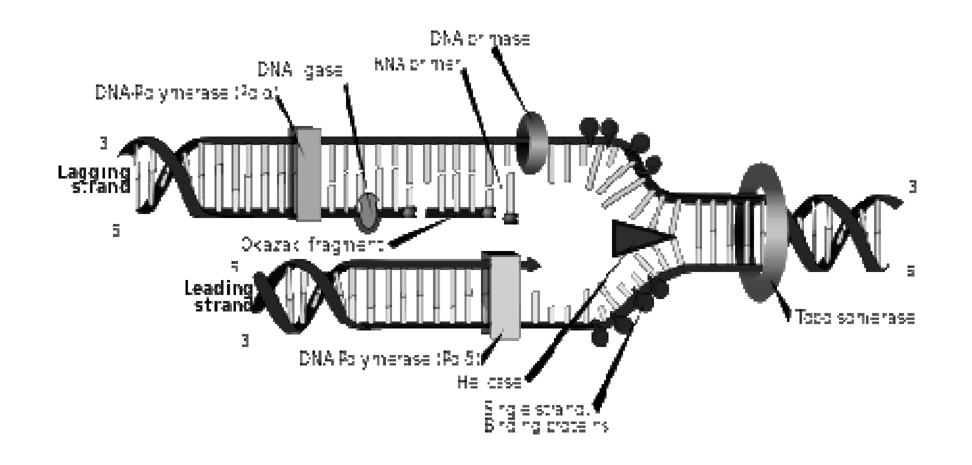
## تهافت العقيدة المركزية للبيولوجيا الجزيئية:

العقيدة المركزية central dogma في البيولوجيا الجزيئية والتي تنص علي أن نقل المعلومة الجينية لا يتم إلا من خلال«دي إن إيه DNA» والذي ينسخ ليعطي «آر إن إيه RNA » وليس العكس، و«آر إن إيه RNA »هو الذي يحمل الشفرات لتترجم عبر ريبوسزمات الخلية إلي بروتين. لكن وجدت مسببات مرضية منها فيروسات «مجموعة ريترو retroviruses » ومنها فيروس نقص المناعة المكتسب إيدز HIV ، تلك الفيروسات تحمل جينوم عبارة عن«آر إن إيه RNA » ومعها إنزيم الناسخ العكسي reverse transcriptase، والذي يساعد في تحويل«آر إن إيه RNA » الفيروس داخل الخلية إلي خيط واحد من «دي إن إيه مكمل cDNA » ثم ما يلبث أن يكون الخيط الثاني حتي يصبح dsDNA حتي يصلح ويكون في صورة تؤهله ليتكامل مع جينوم الخلية. المسبب المرضي الآخر هو البريون Prion وهو عبارة عن بروتين فقط، ويسبب بعض الأمراض للإنسان والحيوان، مثل مرض جاكوب ومرض جنون البقر. يحدث المرض نتيجة لتغيير في بنية البروتينات في جسم الإنسان أو الحيوان، وذلك عقب حدوث طفرة جينية أو من تأثير عامل خارجي، هذا التغيير في بنية البروتين يسري من جزيء بروتين إلي جزيء بروتين آخر، دون ان يمر عبر وسيط«دي إن إيه DNA».

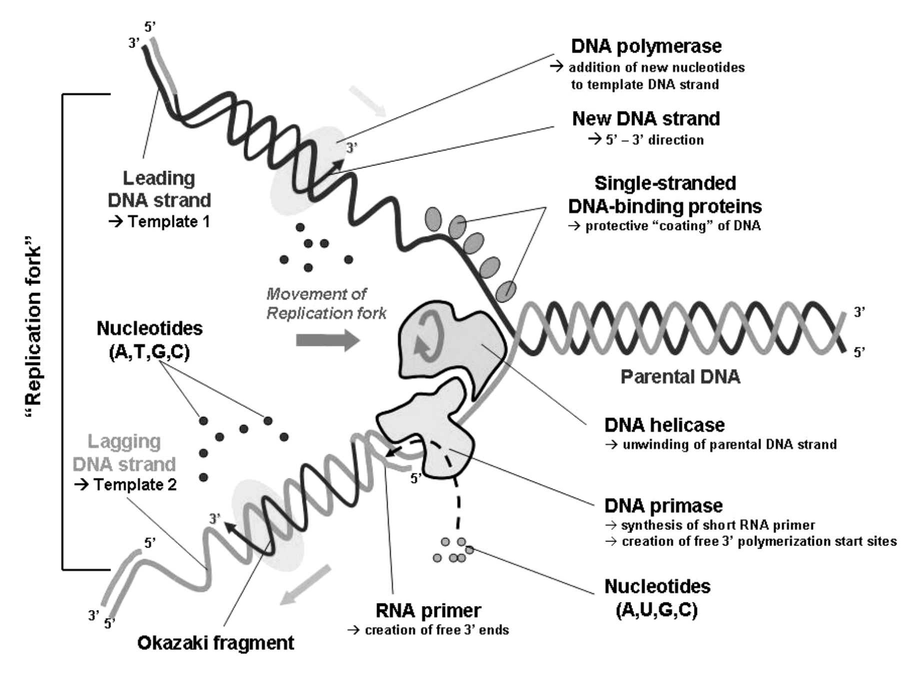
## تضاعف دي إن إيه DNA:

عملية تضاعف دي إن إيه DNA تحدث في جميع الكائنات الحية، عن طريق

فك خيطي الحلزون عند منطقة معينة علي دي إن إيه DNA الأصلي تسمي «شوكة التناسخ replication fork» حيث تتحطم الروابط الهيدروجينية التي تربط القواعد النيتروجينية، فتنفصل عن بعضها بحيث يبعد كل شريط عن الآخر، ومن ثم يبدأ في تكوين شريط جديد علي كل شريط من شريطي الخيط القديم (كل شريط يمثل قالب template )، بحيث تنتظم النيوكليوتيدات الجديدة مكملة complementary لما هوعلي جزيء الشريط الأصلي عن طريق تكوين روابط هيدروجينية جديدة، أي تتكون بذلك روابط تساهمية بين النيوكليوتيدات في الشريط الجديد، ويتم ذلك في وجود أيونات الماغنسيوم كعامل مساعد، والقواعد النيتروجينية الأربعة في حالة نشطة، إضافة إلي مجموعة من الإنزيمات، مثل إنزيم فك الحلزون DNA helicase، وإنزيم الربط DNA-binding enzyme وإنزيم البلمرة DNA polymerase والذي يساعد في إستطالة شريط دي إن إيه DNA الجديد، وإنزيم الوصل واللذي يقوم بربط القطع «قطع أكازاكي» علي طول الشريط، تلك القطع التي ساعد في تكوينها إنزيمي الفك والبلمرة شكل (١٥) وشكل (١٦).




**شكل (١٥) يبين طريقة تضاعف «دي إن إيه»**

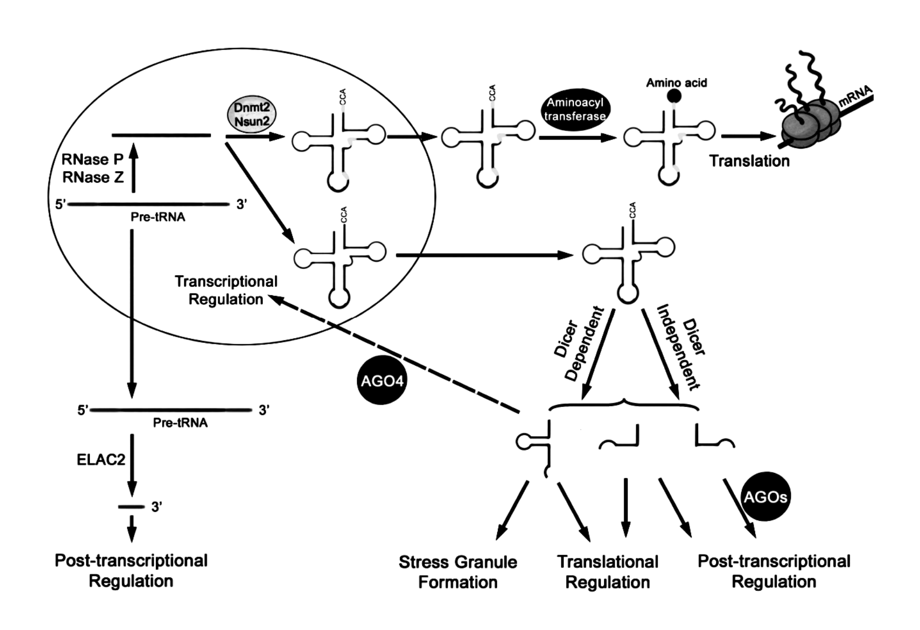



شكل (١٦) يبين دور الإنزيمات في تضاعف الحمض النووي

## تأثير الإجهاد علي المحتوي الجيني:

دراسة دولية جديدة قام بإجرائها باحثون من قسم البيولوجي المتطور-مركز التشريح وبيولوجيا الخلية بجامعة الطب في فيينا، والتي نشرت نتائجها في مجلة «Cell Reports» في ١٤ فبراير ٢٠١٨. تناولت تلك الدراسة الدور الهام والضروري الذي يقوم به بروتين enigmatic من خلال تغييره في اللبنات-الوحدات-البنائية في المعلومات الجينية، حيث أوضحت الدراسة الفعل الإنزيمي لهذا البروتين وتأثيره علي جزيئات «آر إن إيه» الصغيرة، تلك الجزيئات تساهم بدور هام في تصنيع البروتين، ومن ثم ربطت ذلك التأثير مع سياق المعلومات الجينية

وتكامله، خاصة تحت ظروف الإجهاد وضغوطه شكل (١٧).

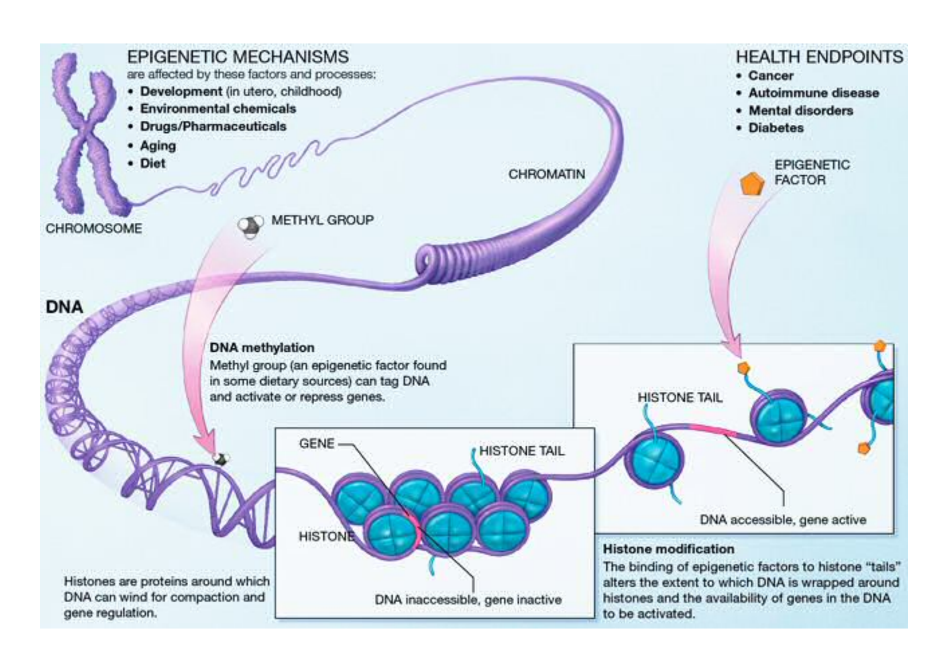



**شكل (١٧) يبين تأثير الإجهاد علي التغيير في التعبير الجيني**

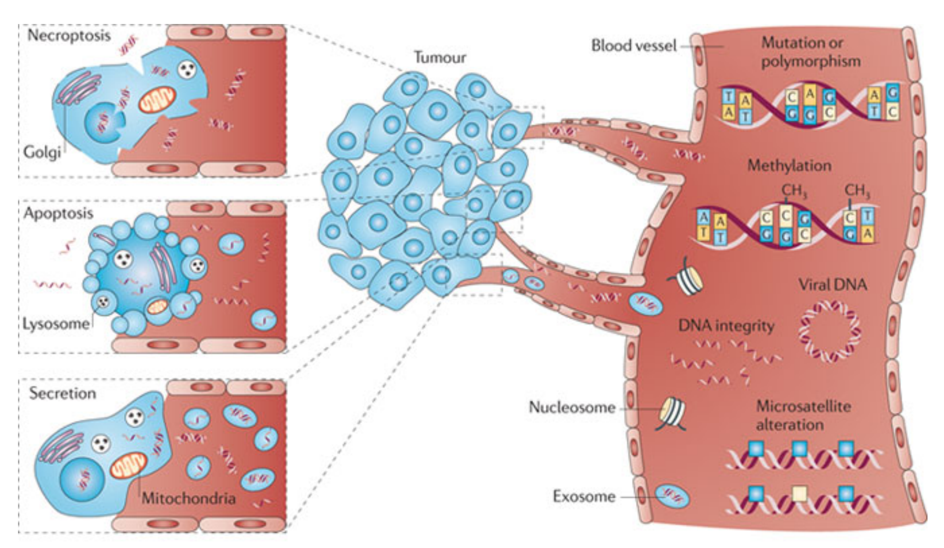
تعمل الإنزيمات الناقلة لمجموعات الميثيل «ميثيل ترانسفيراز methyl transferases» علي نقل مجموعات الميثيل إلي الجزيئات الكبيرة مثل «دي إن إيه» و«آر إن إيه» والبروتينات، ثم تقوم بالتعديل والتوافق في وظائف تلك الجزيئات.

إنزيم «ميثيل ترانسفيراز (Dnmt2 methyltransferase)» معروف أساساً بدوره في نقل قاعدة السيتوزين في جزيء«دي إن إيه» تلك العملية التي تسمي DNA methylation ومن ثم تؤثر في الصفات الوراثية المكتسبة ووظائفها، لكن إكتشف الباحثون حديثاً أنDnmt2 ليس هو الذي يقوم بتزويد قاعدة السيتوزين

الموجودة في«دي إن إيه» بمجموعات الميثيل، وإنما يؤثر فقط في قاعدة السيتوزين الموجــودة في جزيئــات«آر إن إيــه RNAs» ولأن تلــك الجزيئــات هامــة في بنــاء البروتينات، لذلك فإن عملية الميثلة تلك تتأثر وتؤثر بدورها علي بناء البروتين. وبمـا أن إنزيمDnmt2 يوجد في كل كائن حي، فإن ذلك دليل عـلي أنـه يلعـب دور هـام في العمليات الحيوية لهذه الكائنات، لاحظ العلماء أنه إذا تم تثبيطه وتعطيل دوره، عـن طريق الطفرات، يقوم الكـائن الحـي بـالتكيف والعـيش في غيـاب عمليـة الميثلـة (Dnmt2) methyltransferase» ، تلـك الملحوظـة حيـرت علمـاء البيولوجيـا لوقت طويل، حيث يواجهون أسئلة عن كيفية بقـاء وإسـتمرار تلـك العمليـة عـن طريـق إنزيمـات(Dnmt2) methyltransferase » خـلال عمليـة التطـور مـن الكائنات الدقيقة مثل البكتريا وحتي الإنسان شكل (١٨) وشكل (١٩).




**شكل (١٨ ) يبين بعض آليات حدوث الوراثة المكتسبة**




**شكل (١٩ ) يبين تأثير الطفرات وبعض العوامل**
**علي بعض التغييرات الخلوية والوراثة المكتسبة**

إستخدم الباحثون في تلك الدراسة ذبابة الفاكهة كنموذج للكائنات الحية وهي «دروسوفيلا ميلانوجاستر Drosophila melanogaster» حيث أوضحت نتائج الدراسة أنه في غياب إنزيم(Dnmt2 methyltransferase يحدث فقدان لبعض مناطق المعلومات الجينية، أو يحدث فيها تغيير، أو الإثنين معاً. المفتاح الدليل للتأكيد علي ذلك هو ما تم وبالتوازي مع ما حدث من فقدان لوظائف «آر إن إيه» الناقل tRNA وليس في«دي إن إيه» بما أكدته كذلك النتائج عن وجود أماكن فائقة الثبات highly conserved في(NSun2) RNA methyltransferase، علي سبيل المثال، فإنه من الممكن إيقاف دور أو نشاط المعلومات الجينية التي تلفت- تحطمت-دون حدوث تغيير في تتابع «دي إن إيه» التي تحتوي علي المعلومات

الجينية، وذلك بإستخدام العقاقير التي تؤثر وتغير في تركيب الدواء الجيني المكتسب epigenetic drugs ، في المقابل فإنه عند إستخدام العلاجات التي تعتمد في تأثيرها علي«آر إن إيه»، وعندما إختبرت تلك العلاجات سريرياً، فإن الإستنتاج السريع أن ما يحدث من تغييرات بتأثير جزيئات «آر إن إيه» عند نقلها لمعلومات بالخلية بعملية تسمي التغيير الجيني المكتسب بتأثير«آر إن إيه» epitranscriptomic ، علي سبيل المثال، فإن العلاجات المحفزة لجزيئات«آر إن إيه» تؤدي إلي ثبات أكبر وكذلك كفاءة في النقل الجيني أكثر داخل الخلية، بما يؤكد علي دور«آر إن إيه» الكبير في تلك العملية وخاصة في حالات الإجهاد التي تواجه الخلية، هذه النتائج سوف تفتح المجال لإيجاد علاجات جديدة شخصانية وكذلك رؤي جديدة عن إبتكار عقاقير تساعد في التصدي للضغوط التي يتعرض لها الأشخاص.

## ميثلة «دي إن إيه» ومرحلة الشيخوخة:

في دراسة جديدة أجراها باحثون من مركز كيميل لأبحاث السرطان في جون هوبكنز، ونشرت نتائجها في مجلة «Cancer Cell» في ١٢ فبراير ٢٠١٨، أوضحوا خلالها دور تحت مجموعة من الجينات فيما يحدث من معظم التغييرات التي تتم في «دي إن إيه» ومن ثم تستخدم كعلامات مؤكدة للسرطان، وذلك خلال ما يحدث للخلايا عندما تخضع لتغييرات الشيخوخة الطبيعية، وكذلك في المرحلة المبكرة في الأورام السرطانية.

إستخدم الباحثون في تلك الدراسة نماذج لميثلة «دي إن إيه» وتتبعوا ما ينجم نتيجة ذلك عن طريق تطبيقها في مجموعة من خلايا الفيبروبلاست البشرية (مجموعة أولي)، حيث أن عملية الميثلة هي كما سبق ذكره عبارة عن إضافة مجموعات ميثيل للجزء الأول-البداية-في تتابع«دي إن إيه»، وغالباً ما تكون

نتيجتها تعطيل عمل-إيقاف نشاط-الجينات، وتسمي تلك العملية «نظام تحول واينبرج الكلاسيكي Weinberg's classical transformation system» ومن ثم تتحول الخلايا إلي سرطانية. شملت تطبيق عملية التحول أيضاً إصابة الخلايا بجينات معروفة أنها تسبب السرطان، بعد ذلك حقن الباحثون الفئران بخلايا الفيبروبلاست المتحولة transformed cells وقاموا بملاحظة ما يحدث من تغييرات وتطور فيها، ثم قام الباحثون بأخذ مجموعة أخري من خلايا الفيبروبلاست وتركوها تنمو وتتطور بالصورة الطبيعية حتي تصل لمرحلة الشيخوخة، وقاموا بمتابعة ما يحث من تغييرات بسبب تأثير عملية الميثلة في كلا المجموعتين من خلايا الفيبروبلاست.

وحيث أن الشيخوخة كما يقول الباحثون هي عملية على النقيض من أو مضادة للسرطان، لأنها تعطل الخلايا عن الإنقسام السريع الذي يحدث في السرطان، فتنمو الخلايا في تلك المرحلة وتنقسم بمعدل بطيء، مما يعطل حدوث الطفرات والتي تنتج أساساً من إنقسام الخلايا الكثير، ومن ثم فتتحول الخلايا إلي سرطانية، هذا الأمر حير العلماء، إذ كيف تؤدي أحياناً الشيخوخة إلي تكوين أورام سرطانية؟. ولإيجاد حل وإجابة عن هذا السؤال وكشف الغموض عنه، قام فريق البحث بعمل خريطة جينية-خرطنة mapping-التغييرات التي تحدث في«دي إن إيه» بتأثير عملية الميثلة وذلك خلال شيخوخة الخلايا وفي حالة تحولها، وأوضحت النتائج عن أنه وبالرغم من أن التغييرات الجينية التي ظهرت كانت متشابهة بين الخلايا الشائخة والأخري المتحولة، إلا أن الطريقة التي حدثت بها عملية الميثلة في الجزء الاكبر منها كانت مختلفة في الحالتين. فقد وجد الباحثون أن ميثلة«دي إن إيه» في حالة الشيخوخة تنشأ وتكون في غاية البرمجة والتنظيم، للدرجة التي ظهرت خلالها فيها التغييرات الجينية-الوراثة المكتسبة-في الخلايا الشائخة للدرجة من التشابه كما لو أنها نموذج واحد، في المقابل فإن الخلايا التي

تتضاعف بصورة مستقلة ويحدث فيها عملية التحول ظهرت بصورة غاية في العشوائية، هذا إضافة إلي أن عملية التحول شملت أساساً جينات منظمة regulating genes وهي هامة جداً للسرطانات من اجل الحفاظ علي خصائص الخلية السرطانية، مقارنة بما يوجد من جينات في الخلايا التي تمر بالشيخوخة، والتي تكون فيها تلك الجينات مسئولة عن عمليات أيضية بالخلايا. لذلك فإن الخلايا وهي في مرحلة الشيخوخة تمنع حدوث تحول في الخلايا، بما يمثل حماية لها من حدوث السرطان، كما أن جينات الميثلة والمرتبطة بالتحول في الخلايا، والتي تم التعرف عليها في تلك الدراسة حدث لها غالباً عملية ميثلة خاصة في المراحل المبكرة للسرطان.

## التغييرات الجينية المصاحبة لشيخوخة في خلايا المخ:

لماذا تشيخ أمخاخنا؟ سؤال كشفت الإجابة عنه دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد بابراهام Babraham في كامبريدج بالمملكة المتحدة بالإشتراك مع باحثون من جامعة Sapienza في روما بإيطاليا، ونشرت نتائجها في مجلة « Aging Cell» في ٧ مارس ٢٠١٨. وكما هو معروف مسبقاً عن العمليات التي تحدث في المخ والمقترنة بالشيخوخة، حيث تتلف خلايا المخ العصبية وخلايا أخري بالمخ. وقد ساعد الباحثون في محاولة الكشف عن أسباب شيخوخة خلايا المخ، وجود نوع من الخلايا الجذعية تسمي neural stem progenitor cells (NSPCs)، تلك الخلايا بمرور الوقت ومع التقدم في السن تفقد وظيفتها تدريجياً وتصبح أقل فأقل خلايا عصبية neurons ، ومن ثم حدوث تغييرات جزيئية مسئولة عن الإعاقة في تلك الخلايا الجذعية.

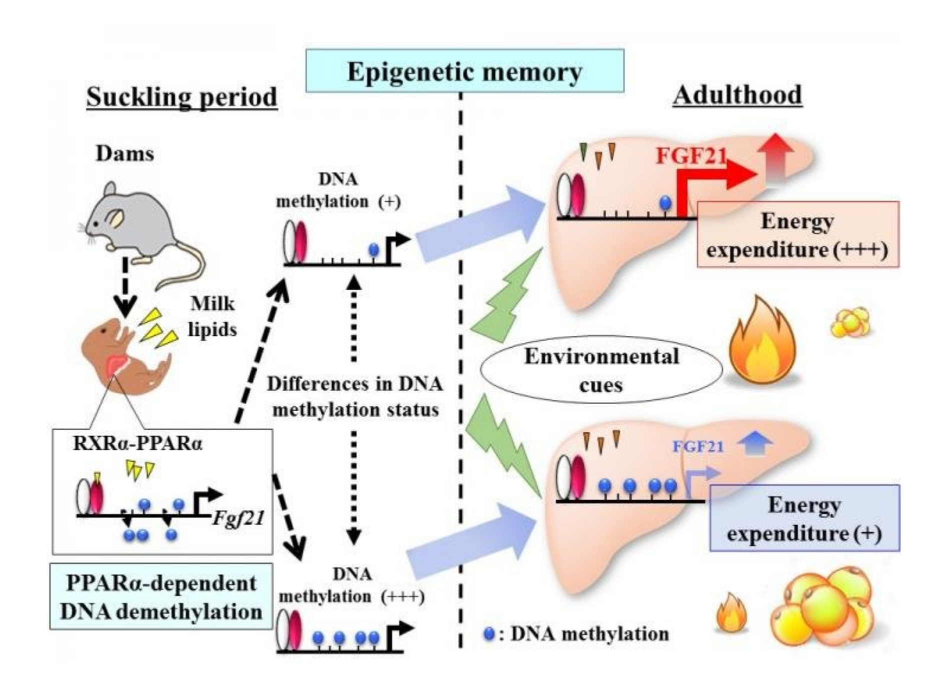
إستخدم الباحثون في تلك الدراسة الفئران كنموذج ومن ثم فحصوا جينوم الخلايا الجذعية NSPCs في الفئران ، للوقوف علي أسباب الشيخوخة بالأمخاخ، وقارنوا التغييرات الجينية في الخلايا للفئران الكبيرة السن (عمرها ١٨

شهراً) والفئران الصغيرة السن (عمرها ٣ أشهر)، حيث أوضحت النتائج وجود تغييرات في ٢٥٠ جين طوال فترة عمرها، بما يدل علي أن تلك الجينات هي أحد أسباب النقص الوظيفي لخلاياNSPCs ، هذا وأظهرت الفحوصات الجينية أيضاً زيادة ملحوظة في نشاط جين يسمي «Dbx2 » والذي أصبح محل تاكيد علي أنه هو المسئول عن شيخوخة خلايا المخ. وبعد أن قام الباحثون بتركيز الدراسة علي جينDbx2 أوضحت النتائج أنه يعمل علي تقليل نمو الخلايا الجذعية بالمخ عن طريق تنشيطه وتفعيله لجينات أخري مرتبطة بالشيخوخة، الامر الذي يعتبره الباحثون أنه عن طريق إيقاف عمل-تعطيل-عمل جينDbx2 فإن الخلايا سوف تستعيد قدرتها في الإنقسام ونشاطها وشبابها.

## تطبيقات علي إستخدامات «دي إن إيه»

### ١-الرجيم التفصيل طبقاً لتركيب «دي إن إيه»:

يسعي الأطباء والمختصين في مجال الحمية الغذائية والرجيم علي تحديد عدد السعرات الحرارية التي يجب علي الفرد تناولها حتي يحافظ علي الوزن المناسب للفرد، وذلك علي خلفية التركيب الجيني في «دي إن إيه» لكل فرد وبصورة شخصية. مثلاً ينشط ويعمل جين PGC1A وهو المسئول عن طاقة الأيروبيك وينشط عند ممارسة الشخص للرياضة، أما جين FTO فوجود نسختين منه في أي فرد يعمل علي رفع إحتمالية الإصابة بالسمنة، وكذلك تمل أيضاً الجينات المسئولة عن خصائص مثل الوزن الزائد والسمنة والحساسية المفرطة أو عدم تحمل اللاكتوز lactose intolerance، تلك الخصائص تعمل علي وتزيد من الوراثة المكتسبة في جسم الإنسان نظراً لما يحدث خلال ذلك من عمليات ميثلة في«دي إن إيه» في مراحل عمر الشخص إضافة إلي تأثير العوامل البيئية شكل (٢٢).

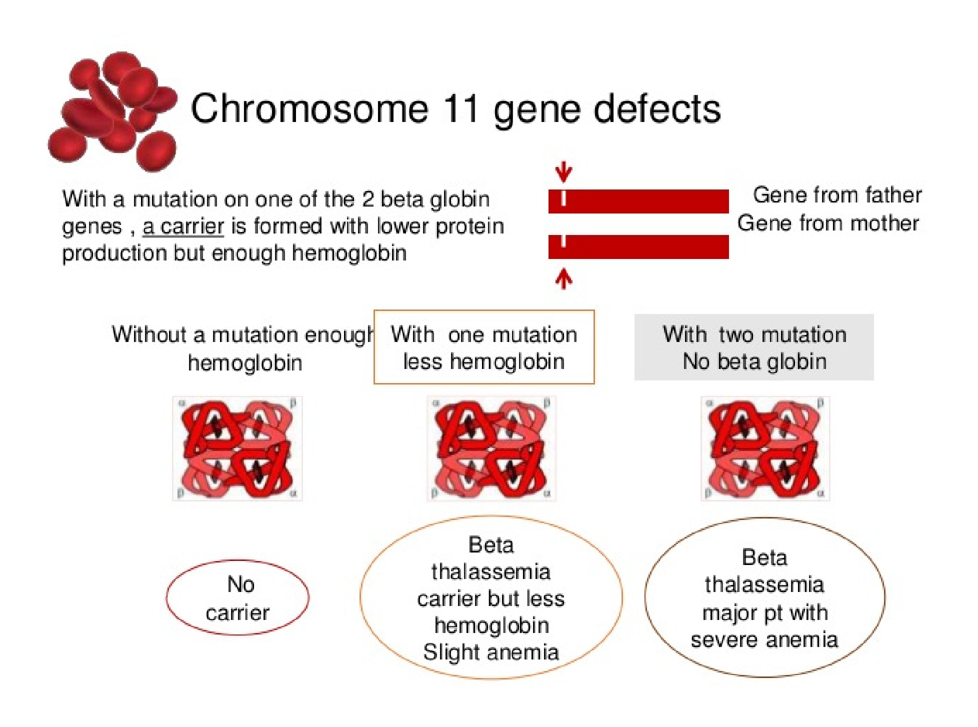



شكل (٢٢) يبين تأثير البيئة وعملية الميثلة في «دي إن إيه» وحرق الطاقة

**٢-ثورة في جراحة دي إن إيه DNA الأجنة:**

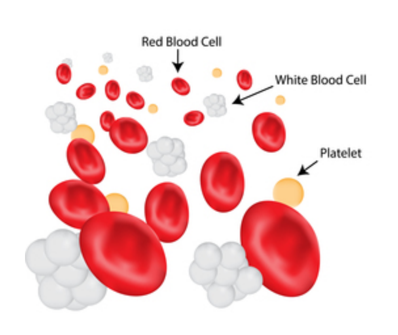
نجح باحثون من جامعة «صن يات-سن Sun Yat-sen» في الصين لأول مرة في العالم في علاج أحد الأمراض الوراثية الناتجة عن أخطاء في القواعد أو الأحرف عن طريق تقنية جديدة تسمي «تعديل القواعد base-editing»، المعروف أن جينوم أو دي إن إيه الإنسان يحتوي علي ثلاثة بلايين قاعدة-حرف-وهو مكون من أربعة أحرف فقط هي A. T. G. C والتي تتكون منها المعلومات-الشفرات-الوراثية. المرض الوراثي الذي نجح في علاجه العلماء الصينيون في الأجنة البشرية هو «أنيميا البحر المتوسط -بيتا ثلاسيميا- beta-thallassemia» وهو

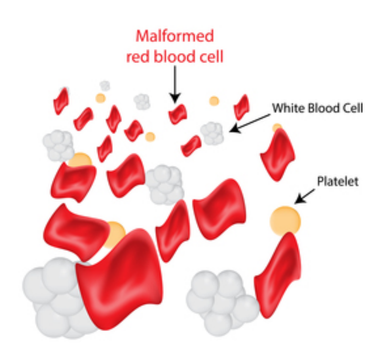
مرض ناتج عن خطأ في حرف-قاعدة- واحد فقط بالجينوم وهـو حـرف G بـدلاً من A، مما ينتج عنه هذا المرض الوراثي والذي يرثه الطفل عن طريق وراثة جيني المرض من كلا الأم والأب، فيؤدي ذلك إلي تكسير في كرات الدم الحمراء بصورة أسرع من مما يحدث في الخلايـا الطبيعيـة، وتترتـب عليـه بعـد ذلـك تضـخم في الطحال والكبد وفقر الدم ونقص شديد في الهيموجلوبين، مما يجعل المـريض في حاجة لنقل دم بصورة دورية، وقد يحتاج لزراعة نخاع العظام شكل (٢٣) وشكل (٢٤).




**شكل (٢٣) يوضح إنتقال جينات مرض الثلاسيميا من الأبوين للإبن**

Thalassemia




**شكل (٢٤) يوضح الفرق بين كرات الدم الطبيعية والأخري التي في صورة ثلاسيميا**

إستطاع الباحثون الصين ومن خلال عمل تصوير مسحي scanning في «دي إن إيه DNA» أنسجة مأخوذة من المرضي وكذلك في أجنة بشرية –بالإستنساخ– من إستبدال الحرف G بالحرف A، مما نتج عنه خلو الأنسجة وكذلك الأجنة – بعد زراعتها من هذا الخلل أو المرض الوراثي، ومن ثم تم ولادة الأجنة سليمة وخالية من مرض الثلاسيميا، هذا ويقول العلماء أن تلك التتقنية الجديدة قد يمتد تطبيقها في المستقبل علي أمراض وراثية أخري.

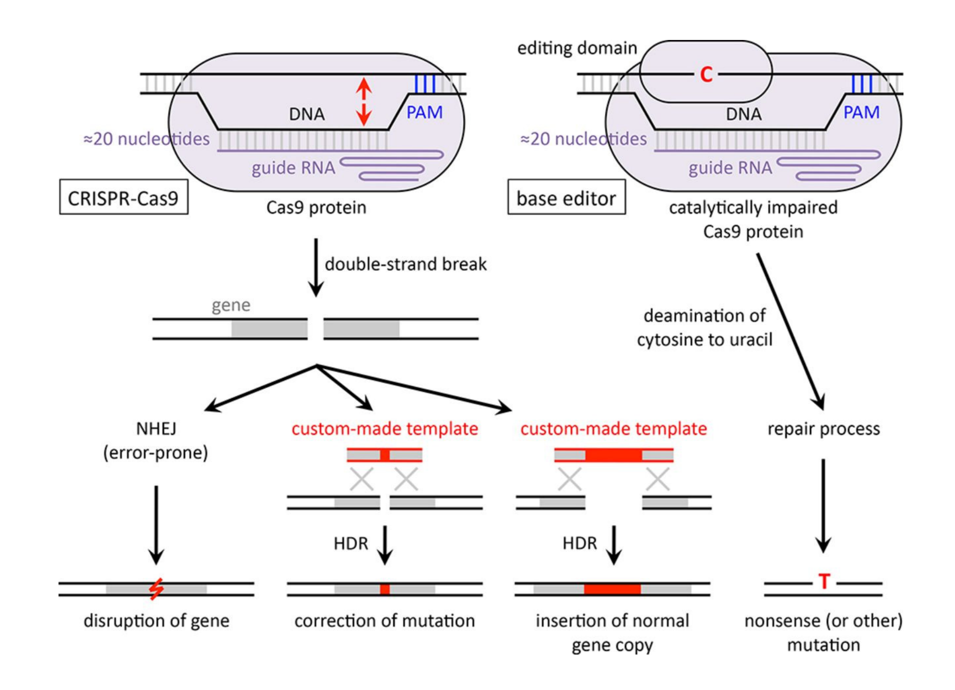
التقنية الجديدة «تعديل القواعد base-editing» يعتبرها العلماء ثورة في جراحة «دي إن إيه DNA»، كما يُطلق عليها آخرون «جراحة كيميائية chemical surgery» ، هذا وتعتبر أيضاً هي الصورة الأحدث والأكثر دقة من التقنية الحديثة الأخري أيضاً وهي تقنية التعديل الجيني «كريسبر CRISPR» وهذه

الأخيرة تقنية تعمل علي تعديل أو -إصلاح- أو إستبدال الجينات بالجينوم، ومن ثم وخلال آلية عملها تقوم الإنزيمات التي تحتويها بتحطيم أجزاء في الجينوم بالخطأ وهي في طريقها لعملية الإصلاح، مما يترتب عليه بعض الأخطاء وكذلك آثار جانبية والتي تكون في غير صالح المريض، بينما في المقابل فإن تقنية «تعديل القواعد base-editing» تعمل فقط علي القواعد نفسها في DNA وذلك من أجل إستبدال واحدة مكان أخري، أي لا يصاحبها آثار جانبية، وسبحان الله الخالق الذي علم الإنسان ما لم يعلم.

**٣-التعديل في«دي إن إيه» لخفض الكوليسترول:**

في دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من كلية الطب بجامعة بنسلفانيا، ونشرت نتائجها في مجلة «Circulation » في ٢٥ فبراير ٢٠١٨. في تلك الدراسة إستخدم الباحثون إستراتيجيات متنوعة لتقنية كريسبر للتعديل الجيني، وذلك لعلاج التأثير السلبي للطفرات الجينية المرتبطة بمستويات الكوليسترول ومخاطر الإصابة بأمراض القلب.

المعرف أن الطفرات التي تحدث في الناس بصورة طبيعية، بعضها يؤثر في وظيفة جين يسمي إختصاراً Angptl3 أولئك الناس يكون عندهم نقص في الدهون الثلاثية triglyceridesبالدم ونقص في الكولوليسترول LDL cholesterol وقلة التعرض للإصابة بأمراض القلب المزمنة. تلك التأثيرات تجعل بروتينAngptl3 هدف جيد وجذاب لإكتشاف عقاقير تعالج امراض القلب التي يتوفي نتيجتها الملايين سنوياً شكل (٢٥).




**شكل (٢٥) يبين دور كريسبر كاس٩ في التعديل الجيني**

إستخدم الباحثون الفئران كنماذج للإختبار، وحيث تبين من خلال المعلومات الجينية عن حدوث طفرات في نسخة واحدة من الجينAngptl3 في فرد أوربي واحد مقابل ٢٥٠ لا يحملون طفرات، بينما الأفراد الذين يحملون طفرات في نسختي الجين والتي من النادر كثيرًا وجودهم. قام الباحثون بتطبيق إستراتيجية كريسبر للتعديل في القواعد base-editing والتي لا تحتاج لتكسير في خيطي «دي إن إيه» بالفئران، وذلك من أجل عمل طفرات في الجينAngptl3 للتقليل من مستويات الدهون في الدم. شملت الدراسة إتجاهات ثلاثة، الأول تم خلاله حقن الفئران السليمة بعد تعديل في القواعد base-editing لجين

Angptl3، وبعد إسبوع تم قياس التتابع في القواعد للجين في المكان الهدف في عينات الكبد للفئران، وكانت النتيجة حدوث تعديل بنسبة في المتوسط ٣٥٪ لمستوي الجين الهدف، ولم يحدث تاثير للطفرات الهدف، هذا إضافة إلي حدوث إنخفاض في دهون الدم بالفئران في المتوسط بنسبة تصل إلي ٣٠٪ مقارنة بالفئران الغير معالجة. الإتجاه الثاني قام الباحثون بمقارنة الفئران التي حدث فيها تعديل في جينAngptl3 لديها ومجموعة الفئران الأخري التي تم حقنها بمعاملة للتعديل الجيني في جين آخر وهو Pcsk9 للكوليسترول البلازما والدهون الثلاثية، وبعد إسبوع عمل الجين الهدف بإستراتيجية كريسبر للتعديل في القواعد base-editing علي الإقلال من الكوليسترول وهبوط حاد في الدهون الثلاثية مقارنة بالجينPcsk9 ، وحيث أن بروتين Pcsk9 هو هدف هام للعلاجات الحالية لأمراض القلب، ومنها عقار evinacumab وهو يقلل من الكوليسترول وليس الدهون الثلاثية، إضافة إلي خطورة حدوث أزمات قلبية.

الإتجاه الثالث في تلك الدراسة، كشف فيه الباحثون عن الكيفية التي تعمل فيها إستراتيجية كريسبر للتعديل في القواعد base-editing في القواعد بالجين Angptl3 في نوع الفئران التي فيها لا يحدث تأثير يذكرعند ضرب أو إستهداف الجينPcsk9 ، وبعد إسبوعين أظهرت الفئران المعالجة نقص في الدهون الثلاثية بنسبة ٥٦٪ وكذلك إنخفاض في الكوليسترول بنسبة ٥١٪ مقارنة بافئران الغير معاملة.

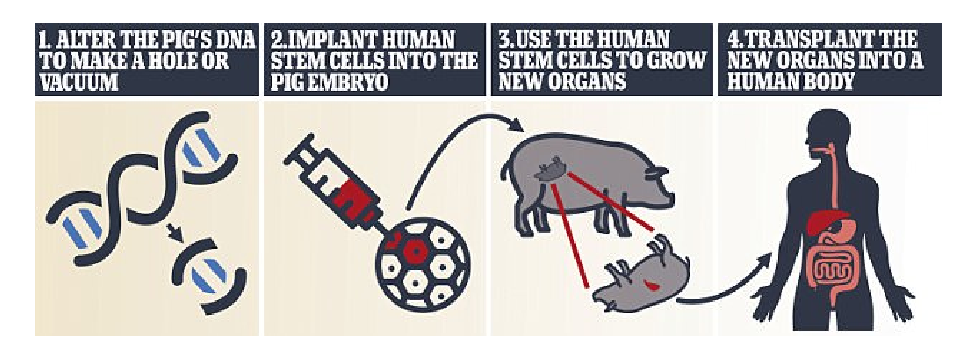
**٤-تخليق كائن هجين من البشر والأغنام لإنتاج أعضاء بشرية :**

تمكن علماء أمريكان بجامعة «ستانفورد» فبراير ٢٠١٨ من تخليق كائن هجين بين البشر والأغنام «كيميرا Chimera» ، وذلك لاستخدامه في توليد أعضاء بشرية تصلح للزراعة في جسد الإنسان بدلًا من التالفة. وقد يمهد هذا الإكتشاف إلي تمهيد الطريق لاستخدامها في عمليات زرع الأعضاء، أو لعلاج مرضي

السكر. وقد نجحت التجربة الأولى في تحقيق نمو للأجنة داخل واحد من الأغنام لمدة ثلاثة أسابيع، كان فيها أعضاء مهجنة من الأغنام والخلايا البشرية.وتتلخص الخطوة التالية بزرع الخلايا الجذعية البشرية في أجنة الأغنام التي تم تعديلها وراثيا من خلال «دي إن إيه»، بحيث يتم تعطيل نمو البنكرياس لديها، وفي المقابل ينمو البنكرياس البشري والذي يوجه ذلك هو الحمض النووي البشري «دي إن إيه» والذي سوف يملأ المكان المفقود.

وقال الدكتور «هيرو ناكواتشي» رئيس فريق البحث في اجتماعه السنوي للجمعية الأمريكية لتقدم العلوم، إنه يُعتقد أن الأجهزة التي تُزرع في الحيوانات ستكون متاحة للزرع خلال السنوات الخمس أو العشر المقبلة.وأضاف: «قد يستغرق الأمر خمس سنوات أو ١٠ سنوات، لكن أعتقد أننا سنتمكن في النهاية من القيام بذلك».وفي العام الماضي ٢٠١٧، قام باحثون من معهد سالك في الولايات المتحدة بإنشاء هجائن من البشر و الخنازير، ولكن لم ينجح في أي مختبر حتى الآن في تجربة زراعة الأعضاء، بينما كان العلماء يأملون في السابق بأن يتم استخدام أعضاء الخنازير أو الأغنام مباشرة، لأنها تقريبا بالحجم ذاته لأجهزة الإنسان. ومع ذلك تم رفضها دائما، ورغم ذلك، يتعرض النهج الجديد للرفض؛ لأنه يستخدم الخلايا الجذعية من الإنسان المريض مباشرة ، كما أن الأغنام لها القلب ذاته والرئتان الموجودتان عند البشر.

وقد سبق أن تبيّن بأن الأجنة تشكل تشابها كبيرا مع أجنة الماعز، العملية هي أيضا أكثر كفاءة مما كانت عليه في تجارب الخنازير، حيث تم زرع حوالي من ٤٠ إلى ٥٠ من الأجنة في بدائل الخنازير، ما يؤدي فقط إلى ما يصل إلى ولادة ١٤ خنزيرا صغيرا، في حين نقل ثلاثة إلى أربعة أجنة من الأغنام يجلب عددا يصل إلى ثلاثة أجنة شكل (٢٧).




**شكل (٢٧) يبين آلية تكوين خلايا هجينة من البشر والأغنام**

**٥-تخليق جنين من خلايا جذعية:**

في دراسة جديدة نشرت في مجلة «نيتشر Nature » مايو ٢٠١٨، نجح خلالها باحثون من جامعة ماستريخت Maastricht من تخليق أجنة عن طريق دمج-خلط-نوعين من خلايا جذعية، وتنميتها حتي تطورت إلي أجنة يمكن إستخدامها في الأبحاث الطبية، وكذلك في حالات فشل زرع الأجنة في الرحم. في تلك التقنية الجديدة قام الباحثون بتجميع عينات السائل المنوي ثم خلطها مع بروتين علامة marker protein يحتوي هذا البروتين علي جزيئات مغناطيسية، ثم تترك العينات حوالي ١٥ دقيقة في درجة حرارة الغرفة، البروتين المستخدم يسمي «أنيكسين في Annexin V» وهو يرتبط بجزيء تنتجه الحيوانات المنوية المحطمة والتي حدث لها تحلل في أغشيتها، ثم تمرر العينات بعد ذلك خلال مجال مغناطيسي ومن ثم تسمي إختصاراً MACS يساعد ذلك علي أن ترتبط بإنتقائية مع الحيوان المنوي المشوه بسبب الإصابات المرضية، أو التدخين، او التعرض للتلوث البيئي. تمر بعد ذلك الحيوانات المنوية السليمة خلال مجال مغناطيسي، ثم يتم تجميعها للإستخدام في الحقن المجهري IVF . تطبق تقنية MACS كي يتم

إستبعاد ما بين ١٥-٢٠٪ من الحيوانات المنوية والتي فيها «دي إن إيه» معطـوب (محطم)، هذا ويؤدي إستخدامها إلي تحسين كمية الحيوانـات المنويـة السـابحة بنسبة ١٠-١٥٪. هذا ويعتقد الباحثون أنه سوف تطبق تلك التقنية لتخليـق فئـران دون الحاجة لإستخدام الحيوانات المنوية أو البويضات، هذا وقـد نجـح بالفعـل فريق البحث في تلك الدراسة من إدماج خلايا جذعية جنينية ماخوذة من الفئـران، ثم تنميتها في اطباق بتري، وعندما وصـلت لمرحلـة البلاستوسسـت blastocyst يتم نقلها زرعها في الرحم، حيث يتم تحفيزها-حثها-للقيام بسلسلة من التغييرات مثلما يحث مع الأجنة الطبيعية عمر ٣-٥ يوم، لكنها تفشـل في عنـد زرعهـا أي لا يتم نمو الجنين ولا يكتمل.

**٦-إنتاج فئران دون ذكور من إثنتين من الفئران الإناث:**

تمكن علماء من الصين أكتوبر ٢٠١٨ من الحصول عـلى صـغار الفئـران مـن فئران إناث دون وجود ذكر.

أخذ الباحثون الصينيون بيضة من فأرة أنثى ونوعا معينا من الخلايـا الجذعيـة stem cellتسمي haploid embryonic stem cell (ESCs) تحتوي نصف عدد الكروموسومات من أنثى أخرى ثم قاموا بتلقيح البيضة عن طريق استخدام تقنيـة تسمى تحرير الجيناتgene editing.

ويقول العلماء إن الفئران المنتجة بهذه الطريقـة كانـت بحالـة صـحية جيـدة. ويتكهن بعض الخبراء بأن هذه التقنية يمكن أن تمهد الطريـق في النهايـة لـلأزواج من نفس الجنس من أجل إنجاب الأطفال معـا. هـذا ولم يعـش فـأر ولـد لفـأرين ذكرين سوى ٤٨ ساعة فقط.

وقال الخبراء، القائمون على هذه الدراسة، إنها تمثل انفراجاً كبيراً في فهم علـم الأحياء الخاص بالثدييات، حيث أنه بالإمكان التغلب على العقبـات التـي تحـول

دون إنجاب زوجين من نفس الجنس باستخدام تكنولوجيا الهندسة الوراثية. وفي الوقت الذي تستطيع فيه بعض الزواحف والبرمائيات والأسماك التكاثر بأحد الأبوين فقط من نفس النوع فإن الأمر كان يمثل تحديا للثدييات.

وأوضحت الدكتورة «تريزا هولم» من جامعة أوكلاند والتي شاركت في البحث الذي تم إجراءه في الصين، أن هذه المعرفة ستساعد الأزواج الذين يعانون عقما في الحصول على أطفال.

وقالت إن هذا البحث يساعد على فهم طبيعة البصمة الوراثية، مشيرة إلى أنه قد يؤدي ذات يوم إلى تكنولوجيا تسمح للأزواج المثليين أيضا بأن يكون لهم أطفال يحملون الحمض النووي لكلا الأبوين. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell Stem Cell ١١ أكتوبر ٢٠١٨.

**٧-مجسات حيوية دقيقة من دي إن إيه DNA:**

كشف علماء من المعهد الملكي KTH في إستكهولم بالسويد عن إبتكار جديد عبارة عن مجسات من أسلاك دي إن إيه DNA إستخدمت فيه تكنولوجيا النانو، تلك المجسات الفائقة الحساسية تستخدم في علاج أمراض عديدة أهمها السرطان. أسلاك دي إن إيه DNA لديها قدرة توصيلية بسبب معملتها بجزيئات الذهب. تستخدم تلك الأسلاك في القياس الكهربي التلقائي للمئات من العمليات البيولوجية.

هذه المجسات حساسيتها تقدر بأكثر ١٠٠ مرة من المجسات الحيوية الأخري، وفيها تقوم جزيئات الذهب بتزويد قدرة المجسات علي التوصيل فقط في وجود جزيئات جزيئات العلامات حيوية biomarkers في عينات المرضي، بعد ذلك تعطي إشارة علي وجودها، في ظروف حتي لو كان تركيز تلك الجزيئات منخفض جداً.

قام العلماء في تلك الدراسة بتصميم أسلاك توصيلية علي جانبي الغشـاء حتـي يسهل الإمساك بالجزيئات علي سطح الغشاء المثقوب، تـم تصـميم هـذا الغشـاء بحيث يمسك بالجزيئـات العلامـة الحيويـةbiomarkers الموجـودة في العينـة، وتعمل الجزيئات الممسوكة بعلامات حيوية biomarkers بعد ذلك علي تحفيـز تكوين أسلاك دي إن إيه DNA طويلـة بحيـث يسـهل سـحبها مـن خـلال ثقـوب الغشاء عن طريق تفريغ بالتجفيف، بعد ذلك يوضع الغشـاء في محلـول مـن مـادة نانوية بحجم جزيئات الذهب، والتي بدورها تمسـك فقـط بجزيئـات دي إن إيـه DNA ذات تتابعـــات محـــددة. نشـــرت نتـــائج تلـــك الدراســـة في مجلـــة Microsystems&Nanoengneering في ١٢ فبراير ٢٠١٨.

**٨-جهاز جديد شديد الحساسية للكشف عن «دي إن إيه» في الدم:**

دراسة جديدة إجراها باحثون من جامعة مقاطعـة بـاريس في فرنسـا، ونشـرت نتائجهـا في مجلـة «الكيمـاء التحليليـة Analytical Chemistry » ٢٦ مـارس ٢٠١٨، تناولت إختراع جديد عبارة عن جهاز حساس يفصل ويتعـرف عـلي «دي إن إيه» في الدم خلال وقت وجيز.

المعروف أنه يحدث موت لبعض خلايا الجسم بصورة عادية، لكن يكثر ذلك في الحالات المرضية مثل السرطان. وعندما تموت الخلايا تتحطم وينطلق منها ما تحتويه من دي إن إيه والتي تسير اجزاءه وتمر عبر تيار الدم قبل أن يـتخلص منهـا الجسـم. قامـت BIABooster بتحقيـق تحليـل سـريع لجزيئـات دي إن إيـه في خطوتين-في جهاز واحد- أولهما تركيز دي إن إيه من العينة عن طريـق الترسـيب بالإيثانول والخطوة الثانية فصل دي إن إيه عن طريق الفصل الكهربي خلال الجل gel electrophoresis ، ثـم حـدث تطـور في الطريقـة، عـن إسـتخدام الأنابيـب الشعرية والتيار الكهربـي أمكـن تركيـز أجـزاء fragments مـن «دي إن إيـه» ثـم

تحديد حجم تلك الأجزاء أي عمل صورة «بروفايل» من دي إن إيه خلال عشرون دقيقة، بما سوف يساعد الأطباء في توجيه العلاج الصحيح للمرضي، وخاصة المصابون بالسرطان.

**٩-إستخدام «دي إن إيه» في التوصيل النانوكهربي:**

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة ولاية أريزونا بالتعاون مع جامعة NYU and Ducke ونشرت نتائجها في مجلة «Nature Nanotechnology» في ٢٦ فبراير ٢٠١٨. إستطاع الباحثون خلال تلك الدراسة من تصميم وكذلك تخليق وتجريب دائرة نانو كهربية من جزيء «دي إن إيه DNA» تستطيع تلك الدائرة التوصيلية قطع وتوصيل التيار بما يشبه «مشترك الكهرباء»، كما أن بإستطاعته توصيل العديد من الأجهزة في لوحة أو مقبس الحائط. وحيث أن«دي إن إيه» له ثبات كبير وموصل للشحنة بكفاءة كبيرة، لذا فكر الباحثون بتوظيف تلك الخصائص في الجيل الجديد من الأجهزة ذات الأساس البيولوجي.

في تلك الدراسة تمكن الباحثون من تصميم شكل أو تركيب جديد لجزيء«دي إن إيه» يسمي G-qudruplex (G4 DNA) ويستخدم في تحسين خصائص التوصيل ونقل الشحنة، لأنه يتكون من أربعة خيوط من«دي إن إيه» بدلاً من التركيب العادي ثنائي الخيط، بالإضافة إلي أنه غني بقاعدة الجوانين. قام الباحثون ببرمجة القواعد الأربعة في«دي إن إيه» وجعلهم يتجمعون ذاتياً في حلزونات أيونية وفي تطابق، بحيث يخدم هذا الشكل التركيبي للجزيء الجديد من«دي إن إيه» وهوG4 DNA في الوظائف الخلوية الفسيولوجية، وكذلك في تقليل نشاط إنزيم تيلوميراز الموجود في نهايات الكروموسومات ويلعب دوراً هاماً في تنظيم العمر وإنقسام الخلية، لذلك يمكن الإستفادة منG4 DNA في التحكم وعلاج والكثير من الأمراض وكذلك أكثر من ٨٥٪ من السرطانات المسئول عنها إنزيم التيلوميراز. هذا وسوف يسمح جزيءG4 DNA للباحثين بتصميم

مسارات توصيلية ذات كفاءة كبيرة بين جزيءG4 DNA وأسلاك ثنائية الخيـوط، تمثل النهايات سواء في لقطع أو توصيل التيار الكهربي المتدفق.

ولما كان جزيء «دي إن إيه» الجديدG4 DNA قادر علي التوصيل من خـلال النهايات بالوصلات، فقد أوضحت من خلال ذلك تحسـينات كبيـرة ودراميـة في قدرتها التوصيلية مقارنة بالمحاولات السابقة والتي كانت الوصلة الكهربية مكونة من جزيء«دي إن إيه» تشبه حرف واي Y، سواء بنهايات ثلاثيـة أو رباعيـة، تلـك الخاصـية لجـزيءG4 DNA قـد إسـتفاد منهـا البـاحثون خـلال جهـاز هـو ميكروسـكوب إلكتـروني مسـاح Scanning tunneling microscope (STM) حيث يكون جزيءG4 DNA هو قلب الجهاز مـع أسـلاك ثنائيـة الخيـوط تمثـل نهايات تقطع التيار وهي خاملة كيميائياً بين وسط الـذهب وقمـة-حافـة-الجهـاز المكونة من الذهب، تلك الحافة أو القمة المصنوعة من الذهب تعمـل عـلي فـتح وغلق جزيء التوصيلG4 DNA، بحيث يحدث تحطيم وإعادة تكـوين للوصـلة أثناء مرور التيار من خلال كل نهاية يتم تسجيلها.

**١٠ -ثورة في تخزين البيانات عن طريقالحمض النووي «دي إن إيه»:**

تسعي شركة تويست الأمريكية للإنتهاء من مشـروع طويـل الأمـد يهـدف إلي إنتاج أداة تستخدم لتخزين البيانات بواسطة الحمض النووي «دي إن إيه»، وذلـك بغرض تعويض الوسائل التقليديـة التـي تسـتخدم للتخـزين، والتـي أصـبحت لا تكفي لما يتطلبـه العصـر وثـورة المعلومـات والإتصـالات. ويقـول المسـئولين بالشركة أن المليميتر المكعب الواحد من الحمـض النـووي «دي إن إيـه» يمكنـه تخزين واحد «إكسبايت» وهو ما يسـاوي تريليـون جيجابايـت مـن البيانـات بمـا يعكس كمية البيانات الهائلة التي يمكن تخزينها عن طريق الحمض النـووي «دي إن إيه».

**١١-برمجة «دي إن إيه» لتوصيل عقاقير السرطان:**

في دراسة جديدة قام فيها باحثون مـن جامعـة «ديـلاوار Delaware» بتطـوير تكنولوجيا جديدة يت خلالهـا برمجـة خيطـي «دي إن إيـه» وتحويلـه إلي مفتـاح كهربي swiches بحيث يفتح on ويغلق off عمل البروتينات، ونشرت نتائجها في مجلـة Nature Chemistry الإثنـين ١٢ مـارس ٢٠١٨. سـوف تـؤدي تلـك التكنولوجيات كما يقول الباحثون إلي إكتشاف وتطوير عقاقير وعلاجات جديـدة للسرطان.

في تلك الدراسة تم إحصاء«دي إن إيه» عن طريق محاكاة الشـفرة التـي يعمـل بها الكمبيوتر ( صفر-واحد) والتي تترجم إلي رسـائل نصـية أو صـور مـن خـلال المعالج بـالكمبيوتر وغيـره مـن المسـتلزمات في تكنولوجيـا الإتصـالات. ولمـا كان«دي إن إيه» يشفر عن طريق أربعة عناصر (القواعد نيتروجينة وهـي الادينـين والجوانين والسيتوزين والثيـامين) بحيـث ترتيـب تلـك القواعـد هـو مـا يحـدد البـروتين النـاتج. في تلـك الدراسـة قـام البـاحثون بتوجيـه شـفرة«دي إن إيـه» وتسخيرها لتصميم دائرة منطقية من«دي إن إيه» DNA logic circuit ، وقد إختبر فريق البحث دائرة«دي إن إيـه» في بكتريـا القولـون «إيشيريشـيا E.coli » وخلايـا الإنسان، بحيث يتم بناء وتعضيد وكذلك تفكيك البروتين الهدف حسب التصميم الخاص بدائرة«دي إن إيه» المنطقية.

أوضح فريق البحث أن أجهزة«دي إن إيه» المنطقية DNA-logic device والتـي تم تصميمها حسب الغرض المرجو منها، بإمكانها تنشيط عقار السرطان الأولي الغير سـام non-toxic prodrug ويسـمي 5-fluorocytocine وبعـد تنشـيطه يتحـول إلي صورته السامة-التي تقتل الخلايـا السـرطانية-ويسـمي 5-fuorouracil. وحيـث ان عقاقير السرطان الأولية prodrug تظل غير نشـطة حتـي تتحـول أيضـياً إلي صـورتها العلاجية التي تستطيع خلالها قتل الخلايا السرطانية، في تلـك الصـورة للعقـار، قـام

الباحثون بتصميم دوائر من«دي إن إيـه» تـتحكم في نشـاط البـروتين المسـئول عـن تحويل الدواء الأولي إلي صورته النشطة، بحيـث تعمـل دوائـر«دي إن إيـه» وتنشـيط البروتين بآلية (حالة فتح on)عن طريق إدخال تتابع خاص من RNA/DNA–المدخل input–أما في غياب هذا المدخل في النظام يعد بمثابـة «حالـة غلـق off ». هـذا وقـد صمم الباحثون التتابع الخـاص الـذي يغـذي بـه النظـام المـدخل input في صـورة جزيئات صغيرة ميكرو من آر إن إيه microRNA والذي يقوم بتنظيم التعبيـر الجينـي الخلوي. يحتوي آر إن إيه microRNA الخـاص بخلايـا السـرطان عـلي شـذوذات anomalies وبالطبع تغييب تلك الشذوذات في الخلايا السليمة.

قام الباحثون بحساب الكيفية التي تنتظم بها النيوكليوتيدات حتـي تنشـط عـلاج السـرطان الأولي prodrug في وجـود جزيئـات آر إن إيـه microRNA الخاصـة بالسرطان، لكنها برغم ذلك ظلـت غيـر نشـطة وبـالطبع غيـر سـامة في ظـل وجـود السرطان، حيث غياب آر إن إيه microRNA ، بينما في وجـود آر إن إيـه microRNA السرطاني، كانت له القدرة علي تحويـل دائـرة «دي إن إيـه» وفتحهـا on، في المقابـل عندما تم إغلاق دائرة«دي إن إيه» فقدت الخلايا القدرة علي النمو بالصورة الطبيعية.

يقول الباحثون ان تلك التكنولوجيا الجديدة سوف يتم تطبيقها ليس فقط عـلي أمراض السرطان والأمراض الاخري، وإنما أيضا سـوف تتوسـع لتشـمل مجـال الطب الحيوي، علي سبيل المثال، كشف فريق البحث عن إمكانية تطبيقها أيضاً في إنتاج الوقود احيوي، وذلك عن طريق إستخدام تلك التكنولوجيا في توجيه سلسلة من التفـاعلات الإنزيميـة enzymatic cascade لإتمـام التفـاعلات الكيميائيـة والتي نتيجتها تكسير الألياف النباتية وإنتاج الوقود الحيوي من البقايا النباتية.

أشار الباحثون أيضاً علي أن بإمكان تلك التكنولوجيا الجديـدة مـن إسـتهداف أي تتابع في«دي إن إيه» يختارونه ومن ثم يمكن الإمساك به وكذلك التحكم في أي بروتين يرغبون في الحصول او التعامل معه.

**١٢ -عقاقير من دي إن إيه صناعي:**

في دراسة جديدة نجح خلالها علماء من جامعة ميشيجان للتكنولوجيا من تطوير طريقة جديدة لعلاج الامراض ومنها السرطان عن طريق إستخدام عقاقير – أدوية– تسمي «ضد هوية دي إن إيه antisense DNA » مصنوعة من شريط قصير وحيد الخيط من «دي إن إيه» صناعي، وتعمل عن طريق آلية تقوم خلالها بتعطيل–إيقاف عمل blocking–الخلايا وتمنعها من تكوين بروتينات ضارة، تلك البروتينات السبب في المرض، مثل السرطان، وكذلك تتكون هذه البروتينات الضارة عند الإصابة ببعض الممرضات او الفيروسات، مثل فيروس إيبولا وفيروس الإيدز HIV . توجد في الأسواق حالياً إثنين فقط من العقاقير العلاجية المكونة من«دي إن إيه» صناعي، وما زال العديد منها تحت التجريب، ومنها علاج قوي وفعال يعالج مرض التصلب الجانبي الضموري يسمي ALS . تعمل الممرضات أو المسببات المرضية عن طريق قيامها بحقن بروتينات ضارة بجسم المصاب، كما تتسبب الممرضات أيضاً في حدوث طفرات جينية بالمادة الوراثية في جسم الإنسان. وعندما تكون احوال الخلية طبيعية، ينتج أو يتكون الحامض النووي الرسول mRNA الذي ينتج عنه بروتينات جيدة تفيد الجسم وضرورية لحياة الإنسان، بينما في حالة حدوث الطفرات، فإن الحامض النووي الرسول mRNA يمكنه الإحتيال rogue ويبدأ في تكوين بروتينات ضارة تسبب الأمراض.

العقاقير المصنوعة من«دي إن إيه» صناعي يكون ذات صفة لزوجية stickies بحيث تقوم مجموعات وظيفية للذرات ذات الشحنة الموجبة المحبة للإلكترونات electrophiles والتي تتفاعل مع مجموعات محبة للانوية nucleophiles في آر إن إيه RNA ذات الشحنات السالبة الجزئيةن مكونة إحدي الصور من الروابط التساهمية القوية تمسك–ترتبط بقوة–بصورة جيدة مع آر إن إيه، لكن لسوء الحظ فإن العملية العادية لعمل دي إن إيه تشمل مسار نهائي في

الأمونيا. تقوم الامونيا بغسل-التخلص من المجموعات الكيميائية المستخدمة في بناء دي إن إيه تسمي اللاصقات linkers والتي تحمي المجموعات وتعمل أيضاً علي معادلة الإلكتروفيلات، اما العمليات الأخري فهي باهظة التكاليف ويمكن أن تشمل علي مواد سامة. في تلك الدراسة قام الباحثون بإستخدام مواد كيميائية مختلفة لتصنيع اللاصقات وكذلك لحماية المجموعات. تلك المواد الكيميائية يمكن التخلص منها بسهولة بعد العلاج، عن طريق محلول غير ضار لا يحطم الإلكتروفيلات، تلك الطريقة تتميز أيضاً بأنها رخيصة التكاليف بالإضافة إلي أنها آمنة، كما أنها وسيلة جديدة لعلماء الميكروبيولوجيا والكيمياء الحيوية الذي سوف يستخدمون تلك التقنية الجديدة من أجل تطوير دي إن إيه صناعي ذات مصفوفات كاملة وخصائص جديدة. نشرت تلك الدراسة في مجلة Organic Letters في ٢٢ يولية ٢٠١٦.

**١٣- وسيلة «دي إن إيه» جديدة تتنبأ بالأمراض :**

في بحث نشر في Genetics أكتوبر ٢٠١٨، قام فيه باحثون من جامعة ولاية ميشيجان بفحص التركيب الجيني لحوالي ٥٠٠ ألف بالغ بالمملكة المتحدة ومستخدمين البيانات من بنك المعلومات الحيوي وبرامج كمبيوتر خوارزمية ، وخلص الباحثون إلى أنه على ضوء التركيب الجيني يمكن التنبؤ بالطول الذي سوف يبلغه الشخص وكذلك بالأمراض التي يكون الأشخاص معرضون للإصابة بها مثل أمراض القلب وسرطان الثدي.

**١٤-كشف النقاب عن الشفرة الوراثية المكتسبة للتعرف علي الأمراض:**

إكتشف علماء من كلية بيريلمان للطب بجامعة بنسلفانيا طريقة جديدة لكشف النقاب عن الشفرة الوراثية المكتسبة epigenetic codeوإستخدامها في التعرف علي الأمراض، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Biotechnology

الثامن من أكتوبر ٢٠١٨. تعتمد تلك الطريقة الجديدة علي التعرف علي ترتيب المجموعات الكيميائية والتي ترتبط بأسطح جزيء «دي إن إيه DNA » تلك المجموعات تعتبر معلم marker لواحد من القواعد النيتروجينية الأربعة في جزيء «دي إن إيه DNA» بما سوف يمهد الطريق للتعرف علي مرض السرطان بصورة أفضل وكذلك الأمراض الأخري من خلال الدم.

المعروف أن الإختلاف في العلامات markers علي طول خيطي «دي إن إيه DNA » هو الذي يتحكم في أي من الجينات هي التي سوف تشفر ويتم التعبير لها expressed أو تلك التي سوف تكون صامتة silenced. قام فريق البحث بفحص التحورات التي تحدث في «دي إن إيه DNA» خلال فترة من الزمن لأكثر من عقدين وذلك لفهم أوسع وكذلك تشخيص ما يحدث من إضطرابات مصاحبة وبالأخص مرض السرطان، ومن ثم إستخدم الباحثون طريقة جديدة مبنية علي حقيقة أن مجموعة من إنزيمات المناعة الخلقية innate immunityوتسمي «أبوبيك دي إن إيه دي أميناز APOBEC DNA deaminase» والتي من ثم يمكن إعادة برمجتها وتغيير الغرض منها وذلك لإستخدامها في تطبيقات تكنولوجية، خاصة في تفاعل دي أميناز العلامة أو الدليل من اجل التحقق من أي الشفرة الوراثية المكتسبة سوف يتم التعبير عنها من خلال تحديد بدقة شديدة المادة الكيميائية التي تسمي bisulfite والتي تعمل دون الإضرار بجزيء «دي إن إيه DNA».

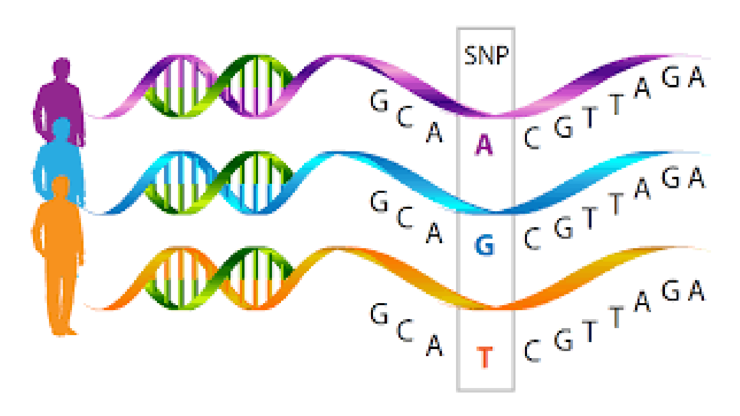
الطريقة الجديدة أثبتت أنه بالإمكان عند إستخدامها تحديد الشفرة الوراثية المكتسبة لنوع واحد من النيورونات أو الخلايا العصبية neuron من خلال إستخدام كمية ضئيلة من «دي إن إيه DNA» أقل ألف مرة من الطرق القديمة، هذا إضافة إلي أنها كشفت الفرق بين أهم علامتين markers في الوراثة المكتسبة وهما الميثلة methylation و الهيدروميثلة hydromethylation.

الفصل الثالث




# الجينوم البشري والخريطة الجينية

بالرغم من أننا نحن البشر نشترك في تتابعات القواعد في الجينـوم sequence فيما يقرب من ٩٩.٩٪ في كل وقت، إلا أن من معجزات الله الخالق أنه فقـط ١.٠٪ المختلف فيما بيننا، وهو ما يفسر التفرد والتنوع الهائـل في النـوع البشـري شـكل (٢٩). حيث لا يوجد تطابق تام أو أحد يماثل الآخر بالضبط في تتابع القواعد بين جميع البشر، ولا يحدث إلا في حالة التـوائم المتماثلـة. في الحقيقـة وكمـا يخبرنـا العلماء إن مجرد التعرف علي الجينات بالجينوم، لا يعني يعني ذلك أحـداً يعـرف مهمة هذه الجينات، بدليل وعلي سـبيل المثـال يوجـد بعـض الأمـراض البسـيطة والتي تأتي نتيجة لأليل خاطيء أو تعبيـر في قاعـدة نيتروجينيـة في أحـد الجينـات. توجد أيضًا أمراض أخري تسببها عدد من الجينات، بحيـث تتفاعـل معـاً بطريقـة متشابكة ومعقدة في صور عديدة، منها مثلاً: أن بعض الجينات تـتحكم في تنشـيط جينات أخري، أيضاً بعض الجينات تتفاعل مع البيئة بطرق متباينة، وأيضاً تسـبب بعض الجينات تأثيرين أو أكثر في المرض، واخيـراً تتسـبب بعـض الجينـات عـن تأثيرات لا تظهر إلا في وقت متأخر من دورة حياة الكائن.




شكل (٢٩) يبين إختلاف في قاعدة نيتروجينة واحدة بين الأفراد

## نبذة تاريخية عن تحديد التتابع في دي إن إيه :

في منتصف سبعينات القرن العشرين، تمكن بعض العلماء من تحديد تتابع أي خيط من «دي إن إيه» طوله يزيد عن ٨٠ قاعدة-حرف-، عقب ذلك إبتكر «فريد سانجر» الحائز علي جائزة نوبل في الكيمياء عام ١٩٨٠ علي بحثه والذي كشف فيه عن طريقة جديدة لتحديد تتابعات القواعد النيتروجينية sequence في «دي إن إيه»، تلك الطريقة عبارة عن أنه وفي البداية علي تقطيع عينة ال«دي إن إيه» إلي قطع عديدة، في صورة أحجام مختلفة، ومن ثم يُصنع منها نسخ كثيرة من كل جزء منها، بحيث يصبح لدي الباحث كمية كبيرة من خيوط «دي إن إيه» تكون كافية للإختبار، ثم يعقب ذلك إستخدام واسمة أو مجس مشعة radioactive probe بآخر حرف A، أو C أو T أوG، في كل مقطع، ويلي ذلك قيام باحث بقراءة هذه الواسمات. تلك الطريقة ساهمت في زيادة سرعة تحديد التتابعات بمعدل يقترب من ١٥٠ زوجاً من القواعد لكل باحث في كل سنة ليصبح ما يقرب من ١٥٠٠ في السنة، لكن تلك الطريقة باهظة التكاليف، إضافة إلي أنها تحتاج وقت وتنقصها

الكفاءة، وأيضًا تتطلب عدد كبير من الباحثين.

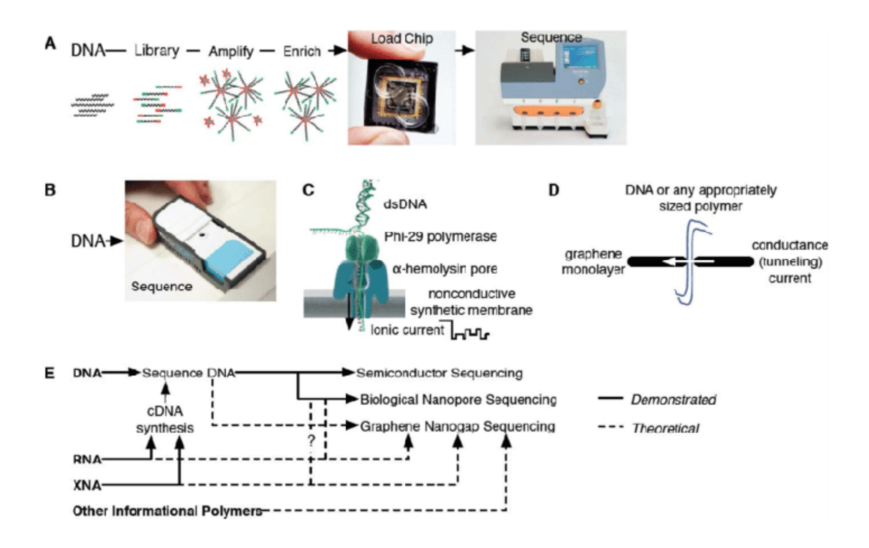
في عام ١٩٨٦ إستطاع الباحث «ليروي هود» من معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا بإختراع جهاز سمي «جهاز هود» لتحديد التتابع بطريقة أوتوماتيكية جزئياً، ويعتمد هذا الجهاز علي طريقة «فلورة القواعد» بمعني إثارة القاعدة بإشعاع جسيمي أو فوتوني لينبعث إشعاع ضوئي بلون مميز لكل قاعدة، حسب مادة الفلور الموجودة. هذه الطريقة تعتبر أكثر أماناً حيث أنها لا تستخدم مواد مشعة، وكذلك سريعة. في تلك الطريقة، يتم تكسير خيط دي إن إيه عند كل نقطة ممكنة، فإذا أخذت كل شظية من دي إن إيه لون القاعدة الموجودة في الموضع الأخير، سيتمكن الكمبيوتر من قراءة النتائج بالأربعة ألوان لتعكس أماكن وهوية وترتيب القواعد الأربعة حسب لونها التي أخذته. وبتطبيق جهاز هود، أمكن في العام ٢٠٠٤ من الوصول لمستوي من السرعة لتحديد تتابع أكثر من ١٢ ألف من القواعد لكل ثانية، وذلك يعود للتحسن المستمر في تكنولوجيا المعلومات والكمبيوتر، ويزداد هذا المعدل بإسمرار مع التقدم التكنولوجي شكل (٣٠).




**شكل (٣٠) يوضح أحد الأجهزة الحديثة في قياس تتابع القواعد في دي إن إيه**

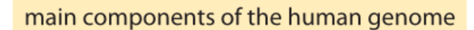
إستطاع «كريج فنتر» أن يبين موضحاً خريطة الجينوم البشري، وذلك بالإعتماد علي أجهزة الكمبيوتر فائقة الدقة والسرعة مزودة برقائق «ألفا». حيث يصف «فنتر» أن في إنجازه هذا من خلال شركته «سيليرا جينومكس» كما لو أنهم يحاولون ترتيب ٤٥ مليون من التتابعات في صف، عن طريق إستنتاج أين مكان تشابكها-إرتباطها، خاصة عندما يكون هناك الكثير من التكرارات في الجينوم البشري، وهكذا لا يتم ضم الأشياء إلا عندما يوجد حل رياضي واحد للجينوم البشري كله، كما أن إحتمال وجود خطأ يكون بأقل من واحد إلي $١٠^{١٥}$، وهذا هو السبب في نجاح طريقة فنتر وفريقه لتكملة الجينوم البشري.

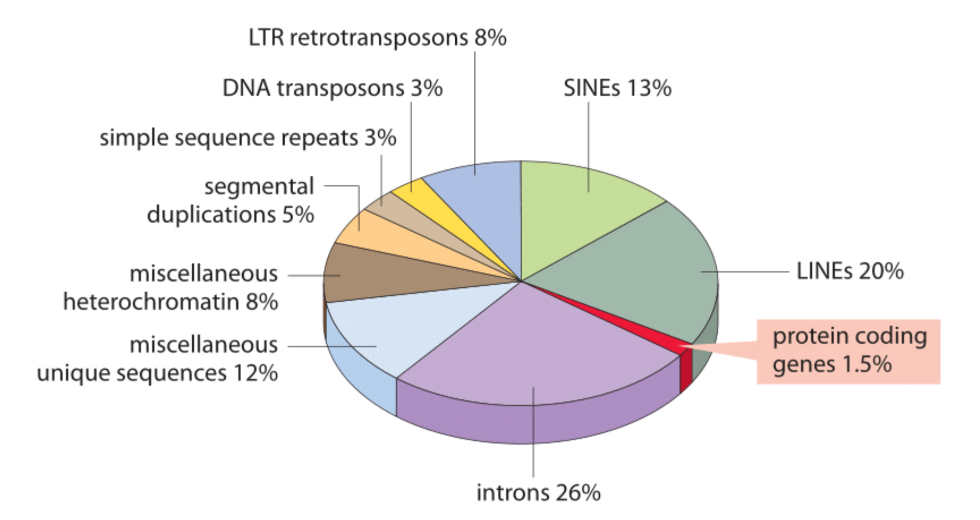
بدأ مشروع الجينوم البشري في عام ١٩٩٠ تقوده الولايات المتحدة الأمريكية، وقد تكلف ثلاثة مليارات دولار، وقد تم تدشينه—بدأ- في العام ١٩٩٠ وإستغرق ١٠ سنوات (في عهد الرئيس الامريكي كلينتون عام ٢٠٠٠م)، وكان مدير المشروع «فرانسيس كولينز Francis Collins» وقد تم الإنتهاء منه في العام ٢٠٠٣. وفيه إستخدم العلماء القائمين علي هذا المشروع تقنيات قياس التتابعات (السلسلة) للقواعد النيتروجينية علي الجينوم، وبعد ذلك أصبحت متاحة للجميع، وقد أوضحت نتائج المشروع عن أن عدد أزواج القواعد النيتروجينية في الجينوم البشري ثلاثة مليارات زوج في الخلية التناسلية الواحدة والتي تحمل نصف عدد الكروموسومات وهو ٢٣ كرموسوم(سواء حيوان منوي أو بويضة)، بإجمالي ٦.٢ مليار قاعدة(حرف)، لكن اكبر تحدي واجه العلماء، هو الصعوبة الكبيرةفي تفسير وتطبيق هذا الكم الهائل من البيانات والمعلومات الناتجة، وكذلك القيود الكامنة، حيث لا يزال هناك فجوة كبيرة مثلاً في مجال الطب بين الأبحاث الأساسية والتطبيقات السريرية شكل (٣١).




**شكل (٣١) يبين مراحل قياس تتابعات القواعد في دي إن إيه**

وقد ملأ فراغ تلك الفجوة كما يقول العلماء الكثير والكثير من المبالغات والغلو، وأحياناً الإحتيال الصريح، وسعت بعض المؤسسات العلمية إلي الإستيلاء علي خيال الناس، من اجل تسويق نائج مشروع الجينوم. بالرغم من قول «جيمس واتسون» مكتشف مع «كريك» الحلزون المزدوج والذي يشرح تركيب الحمض النووي، قد قال في معرض تسويقه لهذا المشروع، أننا سابقاً نعتقد ان مصيرنا مكتوب في النجوم، ونحن الآن نعلم أنه مكتوب في جيناتنا. لكن الحقيقة، وكما ذكر العلماء بأنه وبعد الكشف عن الجينوم فإن مقطع الخريطة الجينية لا تشكل المكون السحري أو وحدة «كتاب الحياة» كما روج لها واتسون، وذلك لعقبات كثيرة سوف يتم ذكرها لاحقاً شكل (٣٢).




شكل (٣٢) يبين نسب وتوزيع مكونات الجينوم الهامة

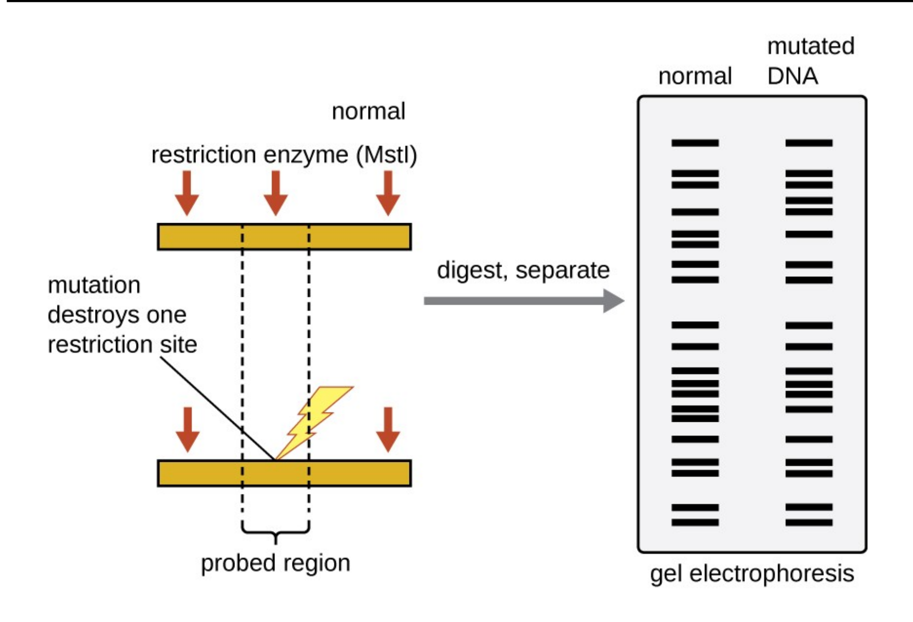
## الخلية مخزن معلومات هائل:

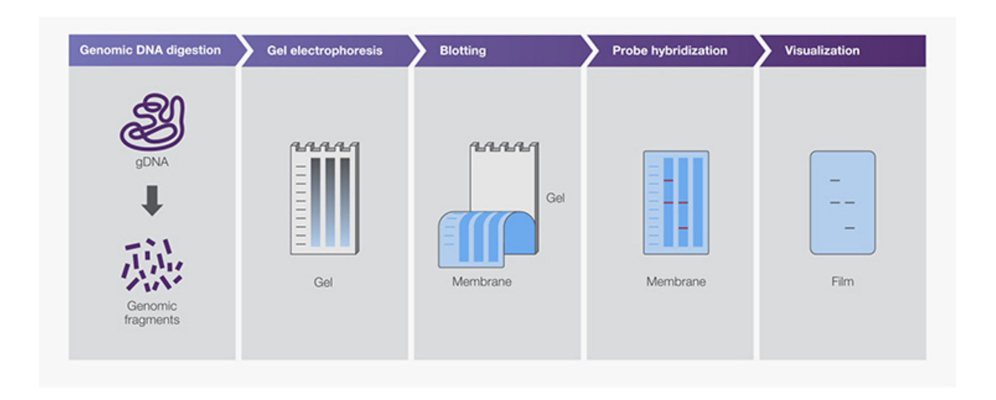
سعة إختزان المعلومات الوراثية-تتابعات القواعد النيتروجينة- في الخلية البشرية الواحدة، تكفي كما يقول العلماء لخزن ٣-٤ أضعاف موسوعة بريطانيا بأجزائها الثلاثين، أما في كائنات أخري، مثل بذرة نبات الصفاف أو بذرة السوسن أو في حيوان منوي واحد لحيوان للسمندل فتكفي لتخزين ٦٠ ضعفاً من الموسوعة البريطانية. في المقابل في بعض الكائنات وحيدة الخلية مثل الأميبا، فإن سعة تخزين الحمض النووي «دي إن إيه» في نواتها يبلغ ألف موسوعة بريطانية، أما البكتريا (من الكائنات بدائية النواة) فإن سعة تخزين المعلومات فيها أصغر من خلية الإنسان بواحد من الألف، والتي يحتمل أن البكتريا تستخدم تلك

المعلومات كلها تقريباً (بمعنى أنه لا توجد تقريباً إنترونات في جينومها).

ولتقريب مفهوم حجم سعة إختزان الجينوم في الإنسان، فإذا إفترضنا عند كتابة التتابع الكامل للقواعد علي الجينوم البشري، بنفس بـنط الأحـرف المكتـوب بها دليل التليفونات، فإنه يلزم تقريباً أكثـر مـن ٢٠٠ مجلـد ذي الألـف صـفحة، أما قاعدة البيانات database والتي تحمل المعلومات النهائية وتشمل كافـة التبـاين البشري، فسوف يتم تحميلهـا عـلي الأقـل في مائـة ألـف ضـعف مـا سـبق لسـعة الإختزان للجينوم. يحتوي الجينوم البشري علي ثلاثة بلايين (البليون يساوي ألف مليون) من أزواج القواعد، والسعة المذهلة التي تحتويها كل خلية صغيرة لا تري إلا بالميكروسكوب، بما تفسر معنى الآية الكريمة ١٠٩ في سورة الكهـف ﴿قُل لَّوْ كَانَ ٱلْبَحْرُ مِدَادًا لِّكَلِمَٰتِ رَبِّى لَنَفِدَ ٱلْبَحْرُ قَبْلَ أَن تَنفَدَ كَلِمَٰتُ رَبِّى وَلَوْ جِئْنَا بِمِثْلِهِۦ مَدَدًا ﴾.

عن طريـق إسـتخدام مجسـات أومسـابر «دي إن إيـه DNA RFLP probes» الرفليبية يمكن تمييز كل إنسان عن الأخر في كل الأرض، وذلك من خلال شـعرة واحدة أو حيوان منوي واحد له. هذا وعنـدما يفهـم الإنسـان وظيفـة الكثيـر مـن الجينات، مثلاً كيف ينتج عنها بعض الخصائص الفيزيائية، مثل لون العـين ولـون الشعر وغيره من الخصائص، فقـد يـتمكن الإنسـان فيمـا بعـد مـن أن يسـتقريء مميزات أي إنسان من خـلال التحليـل الجينـي لشـعرة واحـدة منـه. لـذلك فـإن الكشف عن الجينوم البشري قد حقق تنويعات من التكنولوجيا المتقدمة، فإذا تـم الكشف عن التتابع الكامل للجينوم، فإنه يمكن من خلال الحسـابات البيولوجيـة تحدي مواقع كافة الجينات الموجودة في الجينوم البشري شكل (٣٣).



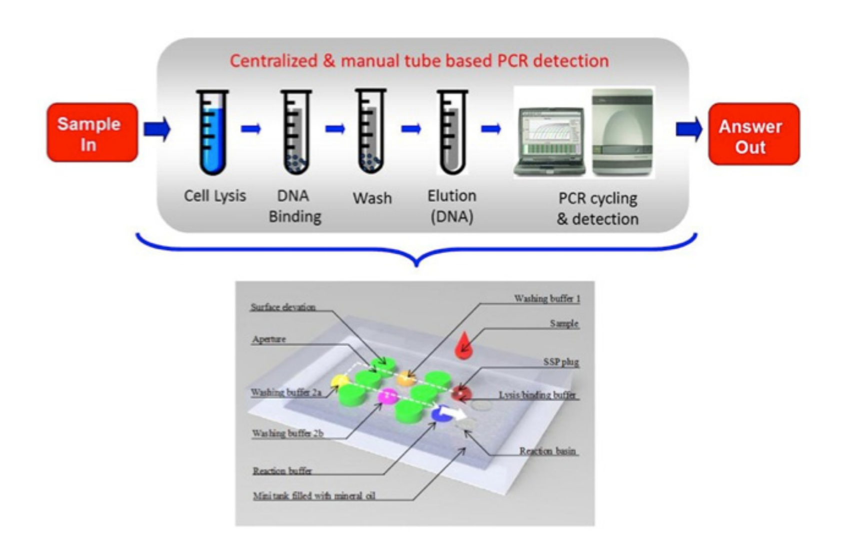

شكل (٣٣) يبين خطوات أحد طرق فصل مكونات «دي إن إيه»

بإستخدام إنزيمات القصر

## الخريطة الجينية:

إن مجرد التعرف علي الجينات الموجودة علي الجينوم ليس معناه بالضبط معرفة مهمة هذه الجينات، ومع التقدم الذي حدث من خلال إتمام مشروع الجينوم البشري، تم من خلال الخريطة الجينية التعرف علي الجينات المرتبطة ببعض الأمراض مثل التليف الكيسي، ومرض هنتنجتون، وأنيميا الخلايا المنجلية، ومرض تاي ساكس. لكن تلك تعتبر أمراضاً بسيطة نسبياً حيث يمكن إرجاع المرض إلي أليل خاطيء (تتابع من القواعد خاطيء) لجين واحد. بعض الأمراض الأخري يتسبب فيها العديد من الجينات، بحيث تتحكم بعض الجينات في عمل-تنشيط-جينات أخري، وبعض الجينات الاخري تتفاعل مع البيئة بطرق معقدة، وقد يظهر تأثير بعض الجينات متأخراً خلال دورة حياة الكائن.

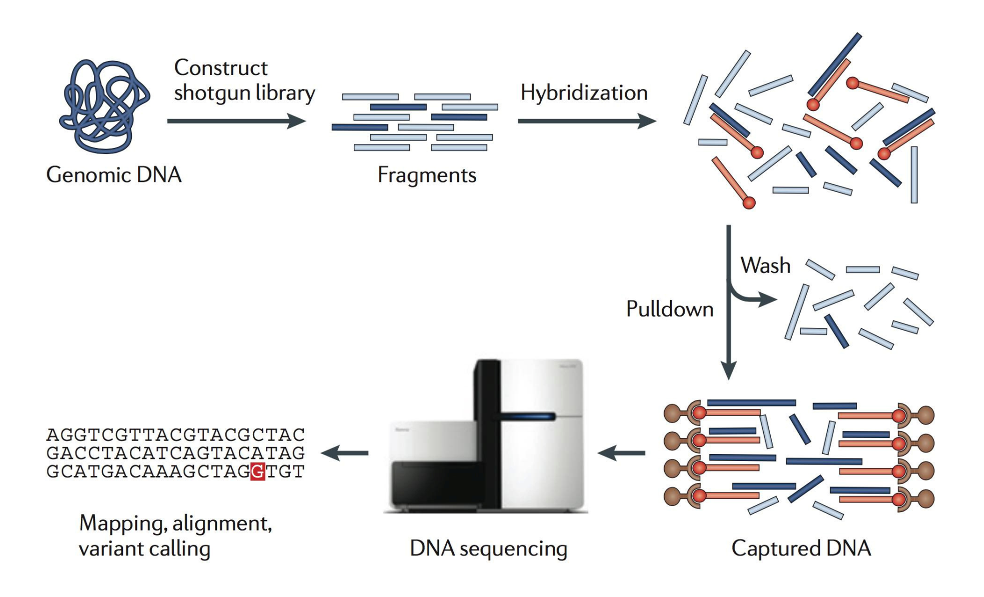
بالإستعانة بتكنولوجيا المعلومات، فقد أمكن معرفة الخريطة الجينية (خرطنة) والسلسلة أو التتابع في القواعد علي الجينوم، بصورة معقولة بحيث يمكن أن ينتقي العلماء الكروموسومات عن طريق ما يسمي «التدفق السيتومتري»، وأيضاً بالإمكان إنتقاء شظايا «دي إن إيه» الكبيرة عن طريق تقنية «التفريد الكهربي في الجيل gel electrophoresis»، كما يمكن أيضاً سلسلة «دي إن إيه» في أربعة ألوان باللصف، هذا بالإضافة إلي إدخال ومعالجة «الكلونات clones» وكذلك تخليق نيوكليوتيدات صناعية، وعن طريق تفاعل البوليمراز المتسلسل PCR يمكن تحديد ومعرفة هوية الكلونات. هذا وبالإمكان من خلال خريطة الجينوم، معرفة وتحديد الجينات من بين البيانات المهولة لتتابع«دي إن إيه»، عن طريق ترتيبات مميزة للقواعد تختص بمناطق التشفير، وكذلك يمكن الكشف عن تتابعات خاصة علي حدود الإكسون-الإنترون شكل (٣٤).




**شكل (٣٤) يبين إستخدام بي سي آر في قياس تتابع القواعد في دي إن إيه**

يوجد نوعان من الخرطنة mappingالفيزيائية للجينوم، أحدهما وهي التي تنتج عند قياس المسافات علي طول الكروموسوم وتتمثل في التتابعات للقواعد التي عندها يتم القطع عن طريق إنزيمات القصر أو التحديد restriction enzymes، وهذا يوفر خريطة مسافات تجريدية لحجم الكروموسومات، بالإضافة إلي بعض النقاط الإخري. النوع الثاني من الخرطنة يسمي «خريطة الكوزميد»، والكوزميد عبارة عن قطع من«دي إن إيه» طول كل قطعة منها حوالي ٥٠ ألف قاعدة، ومكلون-أي موضوع في سلالة بكتيرية منفصلة، ويتراكب كل كوزميد مع كوزميدات أخري محددة الهوية ومعروفة وعلي كل جانب لها، عددها نحو ١٠٠ ألف كوزميد، تحمل هي الأخري كلونات، بحيث تغطي الجينوم بأكمله. ويبدو الوضع كما لو أننا قما بتقسيم المادة الفيزيقية إلي ١٠٠ ألف جين

بشري، ثم قمنا بوضع كل جين في خلية بكتيرية شكل (٣٥). ينتج الخرطنة بمثل هذه الطريقة عن تحديد «البصمة الوراثية» الخاصة بأجزاء«دي إن إيه» معروفة وواضحة المعالم في تتابعاتها من القواعد بحيث توضح أن كوزميدين«دي إن إيه» يتشاركان أو لا يشتركان في تتابع«دي إن إيه»، ومن ثم يتطابقان أو لا يتطابقان، وعندما يتم جمع الكوزميدات في نموذج تطابق معروف، فإنها بذلك توفر المادة الفيزيقية للمضي قدماً في دراسة الجينوم. من الممكن كما يقول العلماء أن نربط الخريطة الوراثية بخريطة الكوزميد، لأن الخريطة الوراثية تحدد مناطق في«دي إن إيه» تبعد بمسافة وراثية معروفة، ومناطق بالإمكان الكشف عنها بطريقة التهجين في «دي إن إيه».




**شكل (٣٥) يبين طريقة تحديد «دي إن إيه» بإستخدام طريقة التهجين**

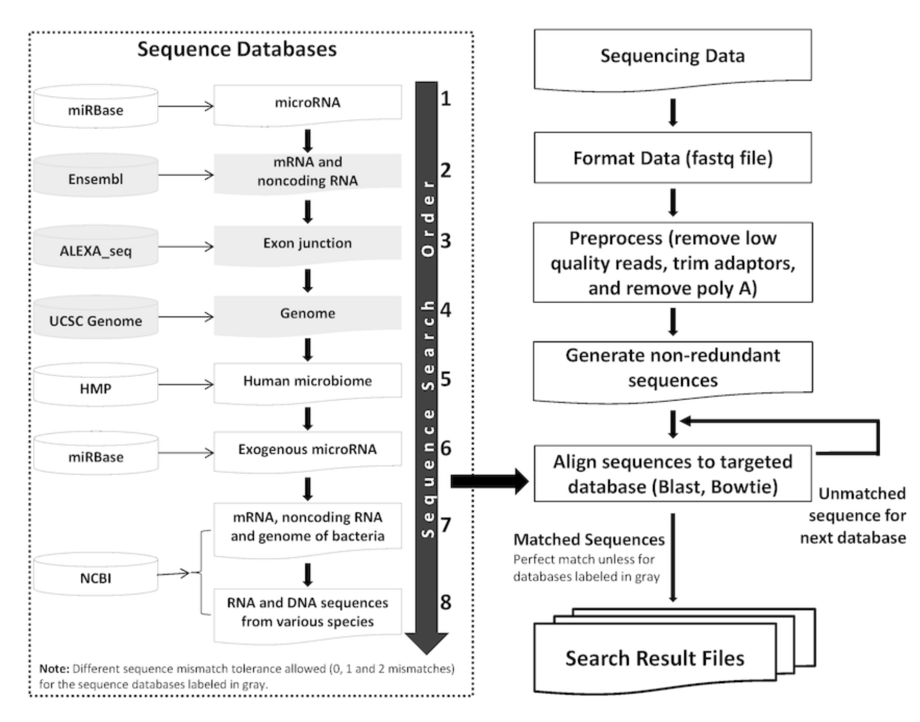
عند مقارنة الخريطة الوراثية الفيزيقية، يكمن الكشف السريع عن «الرفليب RFLP» الذي يقع علي الكوزميد المعين، ويساعد ذلك في تحديد ما إذا كان يوجد «رفليب» قريب من جين مرض معين علي الخريطة الخاصة بالكوزميد. هذا إضافة إلي انه يمكن أيضاً بالمقارنة لبعض التتابعات، تحديد أحد جينات السرطان والذي له علاقة بمستقبل هرمون محدد.

## نتائج الجينوم البشري:

أثبت العلماء أن جينوم الإنسان يحتوي علي ثلاثة بلايين قاعدة «حرف» من الشفرات، تلك الاحرف أو القواعد النيتروجينية ما هي إلا جزيئات كيميائية موجودة علي شريطي الحمض النووي «دي إن إيه DNA» لكن ولأن ترتيب أو تتابع تلك الأحرف هو الذي يحدد ما سوف ينتج عنها من شفرات ومن ثم بروتينات، لذا يمكن التعامل معها علي أساس أنها معلومات رقمية، هذا وقد قدر العلماء أن الإختلاف بين فردين من الجنس البشري يصل في المتوسط إلي ٠.١٪، أي أن الجينوم في أي فرد يحتوي ٣.٢ بليوناً من أزواج القواعد، فيها ما يقرب من ٣٠-٣١ ألف جين، في عدد من الجينات تلك ثلاثة بلايين حرف مختلف عن جاره، ومن ثم يتضاعف هذا الإختلاف ليصل إلي ١٥ مرة بما يساوي ١.٥٪ أي ما يعادل ٤٥ مليون حرف مختلف مع الشمبانزي، بمعني آخر أنه وطالما يحتوي جينوم الإنسان علي حوالي ٣٠ ألف جين، وكذلك يحتوي الجينوم في الشمبانزي تقريباً علي نفس العدد، لذلك لو تم حساب ١.٥٪ من جملة ٣٠ ألف، تكون ٤٥٠، بما يفيد أننا كبشر لدينا ٤٥٠ جيناً بشرياً بوصفات للبروتينات مختلفة عن جميع الكائنات الحية الأخري علي نحو متفرد. أما باقي ٢٩.٥٥ من الجينات الباقية في الإنسان تتطابق مع الشمبانزي، وبعض تلك الجينات تتطابق مع أنواع أخري شكل (٣٦).

إستنتج العلماء حقيقة واضحة بعد الكشف عن الجينوم البشري، وهي أن

الإنسان أكثر رقياً من الحيوانات الأخري نتيجة لحدوث تعديل في الترموستات الموجودة في الأجزاء الأمامية للجينات، وهذا الذي أمكنها من أن تجعل الجنين ينمو في الإنسان في أماكن مختلفة من الجسم ويستمر لفترة أطول.




**شكل (٣٦) يبين تطابق التتابع النيوكليوتيدي في الانواع المختلفة**

## دراسات تطبيقية علي الجينوم البشري:

### ١-أطلس للجينوم البشري من الخلايا الجنينية الجذعية:

إستطاع علماء من جامعة Hebrew في القدس من عمل أطلس للجينوم البشري مستخدمين تكنولوجيا وتقنيات التعديل الجيني للخلايا الجنينية

الجذعية، والذي كشفوا من خلال هذا الأطلس عن دور الجينات بجينوم الإنسان الهامة للصحة والمرض، نشرت نتائج الدراسة في مجلة Nature Cell Biology ٢٣ إبريل ٢٠١٨. اوضحت نتائج هذه الدراسة الجديدة عن طريقة جديدة لخرطنة (عمل خريطة map ) عن وظائف جميع جينات الإنسان وذلك بإستخدام الخلايا الجنينية الجذعية، والتي تحتوي نسخة واحدة فقط من الجينوم البشري بدلاً من النسختين والموجودة في الخلايا الأم أو الأب، مما جعلت عملية التعديل الجيني أسهل بفضل الحاجة للتطفر هي وجود نسخة واحدة فقط من كل جين، حيث قام الباحثون بعمل أكثر من ١٨٠ ألف طفرة بإستخدام تقنية التعديل الجيني كريسبر كاس٩ CRISPR-Cas9 screening، وذلك في الخلايا الجنينية المعزولة حديثاً.

أوضح الباحثون ضرورة ٩٪ من جميع الجينات بالجينوم للنمو والمحافظة علي حياة الخلايا البشرية الجنينية الجذعية human embryonic stem cells بينما في الحقيقة فإن ٥٪ فقط هي التي تحدد وتتحكم في نمو الخلايا. إستطاع الباحثون أيضاً من فحص ودراسة الجينات المسؤولة عن كافة الإضطرابات الوراثية التي تصيب الإنسان في مراحل مبكرة من نمو الإنسان، كما تم الكشف عن آلية تأثير الجينات المسببة للسرطان علي نمو الجنين البشري، والذي يمثل نقطة إرتكاز للتعرف علي مجموعة الجينات الصغيرة العدد والهامة فقط لبقاء خلايا الإنسان الجنينية، وليس لأنواع الخلايا الاخري، تلك الجينات يعتقد فريق البحث أنها تحافظ علي هوية الخلايا الجنينية الجذعية، والتي تعوق تحولها إلي خلايا سرطانية أو ان تصبح أو تتحول إلي انواع أخري من الخلايا الناضجة.

**٢-النتائج الكاذبة في التحاليل الجينية المنزلية:**

دراسة جديدة نشرت في مجلة Genetics in Medicine ٢٢ مارس ٢٠١٨، تناولت تحذيرات أكدتها منظمة الغذاء والدواء FDA عن أن النتائج-البيانات-

الخاصة بالتحاليل الجينية التي تصل للمستخدم مباشرة وتسمي direct-to-consumer (DTC) وتصل للمستخدمين في منازلهم يساء تفسير أكثر من ٤٠٪ من البيانات الخام التي تصل للمستخدم حيث توجد تنويعات جينية خاصة specific genetic variants مما يعطي نتائج متداخلة وغير صحيحية، خلال تفسيرات من غير المتخصصين، مما قد يترتب عليه علاجات خاطئة. هذا ويؤكد الباحثون في تلك الدراسة علي وجوب تأكيد نتائجDTC عن طريق إجراء إختبارت تأكيدية حسب ما يقرره الأطباء المتخصصين. هذا وقد يتعرض الذين يخضعون لمثل تلك التحاليل الغير مؤكدة لأن يحصلوا علي نتائج غير متوقعة، بما يترتب عليه شعورهم بالإحباط والقلق وتنتابهم مشاعر سلبية.

**٣-تحليل«دي إن إيه» يتنبأ بحدوث نوبات قلبية في المستقبل:**

إستطاعت جامعتي ليستر وكامبريدج البريطانيتين أكتوبر ٢٠١٨ من تطوير اختباراً جينياً تم تطبيقه علي الأطفال يمكن من خلاله التنبؤ بفرص حدوث النوبات القلبية في المستقبل، ما يمنح الفرصة مبكرًا للتعامل معها وتقليص فرص حدوثها.

يعتمد الإختبار علي تقدير درجة المخاطر الجينومية، وذلك عن طريق تحليل ١.٧ مليون متغير جيني لتحديد فرص الإصابة بأمراض القلب التاجية، ويعتقد الباحثون أن تكلفته بسيطة ولن تتجاوزالـ٤٠ جنيهاً استرليني، بما يعني أنه في متناول الجميع. هذا ويساعد التحليل الجينومي بالتنبؤ بإمكانية حدوث النوبات القلبية مستقبلاً، على المساعدة لتقليص فرص الإصابة بهذا المرض. في الوقت الحالي يتنبأ الأطباء بمخاطر حدوث النوبات القلبية من خلال سلوكيات ضارة مثل التدخين والوضع الصحي للشخص، إلا أن الكثير من الأصحاء يصابون به. ويرى استشاري أمراض القلب بهيئة الخدمات الصحية الوطنية البريطانية،

الدكتور «أيسيم مالهوترا» بأن هذا الاختبار قد يكون من الأهمية بمكان بحيث إذا ما تم إثبات من خلال الكشف عن احتمالية أمراض القلب قبل تطورها، من ثم فإنه يشجع وينصح الشخص على تغيير نمط الحياة حتي لا يضطر إلي تناول الأدوية بع تطور المرض.

**٤-دي إن إيه المُهمَل أو الخردة « سقط متاع »:**

أطلق العلماء علي ٩٨.٥٪ من «دي إن إيه» لا يشفر لبروتينات والذي لا وظيفة له أنه«دي إن إيه» مهمل، ثم ثبت بعد ذلك أن له دور كبير في تنشيط أو إيقاف عمل-تعطيل-جينات عاملة في جسم الإنسان. وعن طريق دراسة ومقارنة دور الجينات بين الكائنات الحية، أوضحت النتائج أن الفروقات الأساسية لا تكمن بالمقام الأول في الجينات، بل تعدو أساساً إلي«دي إن إيه» المسئول عن تشغيل وإيقاف هذه الجينات.

شرح «دافيد بالتيمور» من معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، تتابعات القواعد في الجينوم علي أنه أيقونة علمية، لكنه في الوقت نفسه أضاف، أنه ما يزال يوجد الكثير في هذا الشأن كي يُستكمل إنجازه. حيث أنه عندما يتم الكشف عن سلسلة الكيماويات التي تشكل «دي إن إيه» الإنسان، لذا ستوقف الأمر علي ما يتم معرفته عن الجينوم البشري، وكذلك تفسير ما يحويه الجينوم من شفرات.

وتعد معرفة الجينوم والجينات وكذلك الشفرات الخاصة بالبروتينات، من الاهمية بمكان بحيث سوف يتمكن العلماء من تصنيع أدوية تحدث مفعولها علي جينات وبروتينات محددة، هذا إضافة إلي محاولة إعادة تنظيم مكونات الجينوم نفسه، والذي سوف تكون نتيجته ثورة في مجال الطب وصحة الإنسان والعلاجات الجديدة الشخصية أو التفصيل (علي مقاس حالة كل مريض) شكل (٣٧).

في يونيو من العام ٢٠٠٢ إكتشف الباحثون جيناً يسمي «براف BRAF » له دور كبير (أكثر من ٧٠٪) من حالات سرطان الجلد الميلانوما، عقب ذلك أي في ٢٠٠٣ إستهدفت شركات الأدوية هذا الجين أو البروتين الناتج عنه، لإيجاد علاجات خاصة بهذا النوع من السرطانات الخبيثة. وتسمي دراسة والدور الذي تقوم به البروتينات التي يشفر لها الجينات الموجودة في «دي إن إيه» «البروتيومات proteome ».

خريطة الجينوم البشري أوضحت أن أكثر الجينات كثافة أو عدداً من القواعد هو كرموسوم ١، حيث فيه ٢٩٦٨ جين، في المقابل فإن أقل كروموسوم إزدحاماً هو كرموسوم واي Y، وفيه ٢٣١ جين. معظم الجينات يبلغ طولها ثلاثة آلاف قاعدة، ويعتبر جين «الديستروفين» هو أطول الجينات حيث يبلغ طوله حوالي ٢.٤ مليون قاعدة. هذا الجين يشفر لبروتينات منها بروتين الديستروفين، وهو بروتين المفتاح يلزم لبناء النسيج العضلي بصورة قوية، فإذا حدثت طفرة في هذا الجين، فإن المولود الذكر سوف ينتهي به الأمر لإصابته بمرض يسمي «مرض حثل ديوشين العضلي »حيث ضمور شديد في العضلات، والذي يزيد مستوي الضمور مع العمر، أما إذا ورثت البنت تلك الطفرة في جين الديستروفين فإنها تعتبر حاملة فقط دون حدوث المرض، وذلك لأنهن يرثن من الأب كرموسوم إضافي سليم وهو كروموسوم إكس X .

**Histone H1** (residues 120-180)

```
HUMAN KKASKPKKAASKAPTKKPKATPVKKAKKKLAATPKKAKKPKTVKAKPVKASKPKKAKPVK
MOUSE KKAAKPKKAASKAPSKKPKATPVKKAKKKPAATPKKAKKPKVVKVKPVKASKPKKAKTVK
  RAT KKAAKPKKAASKAPSKKPKATPVKKAKKKPAATPKKAKKPKIVKVKPVKASKPKKAKPVK
  COW KKAAKPKKAASKAPSKKPKATPVKKAKKKPAATPKKTKKPKTVKAKPVKASKPKKTKPVK
CHIMP KKASKPKKAASKAPTKKPKATPVKKAKKKLAATPKKAKKPKTVKAKPVKASKPKKAKPVK
      ***:**********:************** ******:**** **.**********:* **
```

NON-CONSERVED AMINO ACIDS: Conservative, Conservative, Non-conservative, Conservative, Non-conservative, Semi-conservative, Conservative, Non-conservative

**شكل (٣٧) يبين إختلاف التتابع**

**في القواعد النيتروجينية لبروتين الهيستون بين الأنواع المختلفة**

**٥-كشف جديد عن الوظيفة الحقيقية التي يقوم بها «دي إن إيه» المهمل:**

كشف باحثون من معهد علوم الحياة بجامعة ميشيجان ومعهد هوارد هوز للطب عن حقيقة الدور الذي يقوم به«دي إن إيه» التابع satellite DNA أو ما يسمي«دي إن إيه» المهمل junk DNA وهو الذي يقوم بدور هام ومحوري في الحفاظ علي تماسك ووحدة الجينوم متكاملاً. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة eLife إبريل ٢٠١٨.

من خلال التجارب والملاحظات التي قام بها الباحثون علي العديد من الأنواع، أكدت النتائج علي أن«دي إن إيه» التابع يقوم بوظيفة حيوية تحافظ علي موضع الكروموسومات الصحيح في النواة، وهذه الوظيفة لها اهمية كبيرة لحياة الخلية. المعروف أن«دي إن إيه» التابع عبارة عن تتابعات صغيرة ومتكررة كثيراً في كل الجينوم، وبالرغم من أنها لا تحتوي علي شفرات أو معلومات جينية لا تؤدي إلي تكوين بروتينات معينة، إلا أن وجود تلك الاجزاء من التتابعات في

القواعد والمتكررة كثيراً تجعل الجينوم أقل ثباتاً وأكثر قابلية للتحطم أو التعـرض للامراض. هذا ويعتبر إنتشار تلك التكرارات من التتابعات (دي إن إيه التابع) علي طول الجينوم يجعـل قطعهـا أو فصـلها عـن الجينـوم أمـراً صـعباً، لكـن توصـل البـاحثون إلي فكـرة إسـتغلال بـروتين يسـمي D1 معـروف بقابليتـه للإرتبـاط أو الإمساك مع «دي إن إيه» التابع، لذلك عندما قام فريق البحث بحذف بـروتين D1 من الخلايا عموماً والتي إستخدمت للإختبار سـواء للكائنـات النمـاذج أوخلايـا الفئران أو في ذبابة الفاكهة دروسوفيلا ميلانوجاستر، أظهرت النتائج مـوت سـريع في الخلايا الجنينية، تلـك الخلايـا عنـد نموهـا تعطـي البويضـات أو الحيوانـات المنوية. وعن طريق فحص الخلايا الجنينية الميتة لاحظ الباحثون تكوين نويـات صغيرة small nuclei أو برعميات صغيرة جداً micro buds خارج نواة الخليـة، تلك التكوينات الجديدة في الخلايا الجنينية الميتة أظهر الفحـص إحتواءهـا عـلي أجزاء من الجينوم، الأمر الذي أدي إلي فقدان الجينوم لتماسكه ووحدته متكـاملاً داخل كبسولته بالكرموسوم مما أدي إلي موت الخلية.

يعتقد الباحثون أن بروتين D1 والـذي يمسـك مـع «دي إن إيـه» التـابع يقـوم بجذب ولملمة جميع الكروموسومات معاً داخل النواة، ولو حدث وإنفصـل هـذا البروتين عن «دي إن إيه» التابع سيؤدي إلي فقدان التماسك بين الكرموسـومات في النواة وبالتالي يترتب عليه موت الخلية.

وفي دراسة أخري قام بإجرائها فريق من الباحثون الدوليون يقودهم علماء مـن كلية الطب في سان دييجو بجامعـة كاليفورنيـا، تناولـت الامـاكن بـالجينوم الغيـر مشـفرة وعلاقتهـا بمـرض التوحـد autism مـن خـلال توارثهـا مـن الوالـدين لأطفالهما المصابون بمـرض التوحـد، ونشـرت نتـائج تلـك الدراسـة في مجلـة «العلوم Science » ٢٠ إبريل ٢٠١٨. وقد أوضـحت النتـائج أن الأمـاكن الغيـر

مشفرة بالجينوم والمتنوعة لا تؤثر علي عمل الجينات المجاورة، لكنها تحدث خللاً في عناصر «دي إن إيه» التي تتحكم في فتح وغلق عمل الجينات turn genes on and off خاصة في عناصر تسمي cis-regulatory elements (CREs) ، هذا إضافة إلي أنها تقوم لا تحدث كطفرات جديدة بالأطفال المصابون بالتوحد، لكن هؤلاء الأطفال يتوارثون تلك الاماكن الغير مشفرة من آباءهم. قام الباحثون بفحص الإختلاف في تركيب والتنوع في الأماكن الغير مشفرة والتي تم حذفها deleted أو مضاعفتها duplicated والتي تسبب خللاً في عمل الجينات المنظمة. واوضحت النتائج من خلال فحص الجينوم الكامل في عائلات يحدث توارث فيها لمرض التوحد autism spectrum disease (ASD) وهي تسمي إختصاراً CRE-SVs .

**٦-خريطة جينية لمرضي السكر:**

دراسة جديدة لإستراتيجية للعلاج الشخصي-فردي أي لكل فرد-لمرض السكر من النوع الثاني type2diabetes علي خلفية الخريطة الجينية للشخص، قام بإجرائها باحثون من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا وجامعة هارفارد بالتعاون مع مجموعة منتقاة من معاهد كامبريدج MA ونشرت في مجلة PLOS Medicine سبتمبر ٢٠١٨. كشف الباحثون في تلك الدراسة عن وجود خمسة تجمعات من تنوعات جينية genetic variants تفسر الإختلافات الفردية بين مرضي السكر من النوع الثاني. ركز فريق البحث علي تأثير عوامل مثل مؤشر كتلة الجسم BMI ومقاومة الإنسولين وكيفية عمل خلايا بيتا في البنكرياس، وكذلك تأثير المستويات المرتفعة من ثلاثي الجليسريد triglyceride، هذا وقد اوضحت الدراسة أن العلاج الجيني يساعد في علاج مرض السكر في المستقبل. ولأن الأماكن الجينية المرتبطة بالمرض والتي إكتشفها الباحثون قد لا ينظم عملها جين واحد أو عملية واحدة، وإنما يدخل في تنظيمها العديد من الجينات، مثلا يترتبط

احد تلك التجمعات الجينية الخمسة بمقاومة الإنسولين insulin resistance، هذا وخلص العلماء إلي أن ذلك الإكتشاف سوف يساهم بصورة كبيرة في فك الغموض الذي يحيط بهذا المرض المعقد، ومن ثم يساعد في العلاج.

**دور «دي إن إيه المُهمَل أو الخردة » في السرطان:**

يعتقد بعض العلماء أن «دي إيه الخردة junk DNA» يساعد في تحفيز حدوث السرطان، إلا أن الجدل كان واسعاً حول جزيء يسمي «محفز آر إن إيه enhancer RNA (eRNA)» والذي إجريت تلك الدراسة حوله، وقام بإجرائها باحثون من جامعة كاليفورنيا بسان دييجو UCSD ونشرت نتائجها في مجلة Nature Structural& Molecular Biology في أغسطس ٢٠١٨. في تلك الدراسة اوضح فريق البحث أن جزيئاتeRNAتحفز عمل جينات السرطان وتبقيها في وضع تشغيل، ولم يتضح أن لتلك الجزيئات أي دور وظيفي في الخلية. وقد أوضح الباحثون أن آلاف من جزيئاتeRNA وجدت في خلايا سرطان القولون. يعتقد الباحثون أن جزيئاتeRNA هي مفتاح منظمات السرطان عن طريق تعاونها ودفعها جين BRD4 وتبقيها مرتبطة ومستقرة في «دي إن إيه»، ومن ثم تحافظ علي إستمرار تحفيزها لجينات الأورام السرطانية بمستويات مرتفعة.

**٧-دي إن إيه لا يشفر ومحفز للسرطان:**

يتكون الجينوم من ٩٨٪ دي إن إيه بها جينات لا تشفر non-coding genes لبروتينات، وتحدث طفرات مهولة في تلك المناطق التي لا تشفر تسمي non-coding mutations وترتبط بالسرطان. إستطاع باحثون من كلية الطب في سان دييجو جامعة كاليفورنيا ومركز موريس Moores للسرطان التعرف علي ما يقرب من ٢٠٠ طفرة في مناطق في دي إن إيه لا تشفر، وتلعب دوراً وظيفياً في السرطان. كل طفرة من تلك الطفرات يمكن أن تكون هدفاً لإستراتيجياً عند البحث عن

علاجات جديدة للسرطان. نشرت النتائج في مجلة Nature Genetics في الثاني من إبريل ٢٠١٨. عندما تحدث الطفرات في الجينات يحدث غلق في إنتاج البروتينات التي حدثت فيها الطفرة، أو قد يحدث نقص أو تراجع في وظيفة الجينات التي نتجت عن حدوث الطفرة. إستخدم الباحثون المعلومات المتوفرة في أطلس جينوم السرطان The Cancer Genome Atlas (TCGA)، تلك المعلومات أخذت من أكثر من ١٥ ألف مصاب بأورام سرطانية مختلفة الأنواع، في تلك الحالات إكتشف الباحثون أن طفرة واحدة في دي إن إيه الذي لا يشفر هي التي تلعب دوراً في السرطان، سميت تلك الطفرة TERT. أوضح الباحثون وجود ما يقرب من ٢٠٠ طفرة في دي إن إيه الغير مشفر والتي تغير من التعبير الجيني، إختبر الباحثون ثلاثة من تلك الطفرات في المعمل من خلال تضاعف الطفرة في دي إن إيه التي لا تشفر non-coding mutation بالخلايا، حيث أظهر الفحص وجود تغييرات في التعبير الجيني. مثال لإحدي الطفرات التي حدثت وأثرت في عمل الجين هي DAAM1 والتي أدي نشاطها إلي حدوث تحول في الخلايا أدي إلي تكوين أورام سرطانية عنيفة والتي إنتشرت إلي الأنسجة المحيطة، بما يعتبر التعرف علي الطفرة مؤشر جيد في التشخيص ويمكن للعلماء إستخدامه أيضاً لإكتشاف علاجات جديدة تستهدف السرطان.

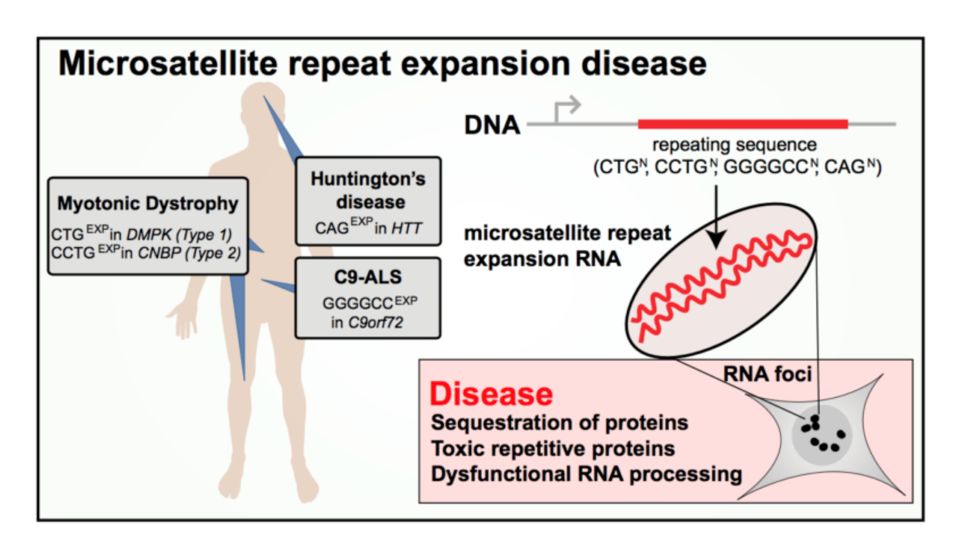
### ٨-أوجه الإستفادة من الجينوم البشري:

إتمام مشروع الجينوم البشري كان له تأثيراً جوهرياً علي الفحوصات الخاصة بأمراض الإنسان، وذلك عند الولادة وأثناء الحمل وكذلك في جميع مراحل حياة الإنسان البالغة، حيث يقوم الباحثون والأطباء المتخصصين بعمل فحص للمرض الوراثي عند الولادة وبمرحلة البلوغ في عمر التكاثر-قبل الإنجاب-خاصة لأشخاص المعرضون لنقل أمراض وراثية لأبنائهم. أيضاً من الممكن فحص المواليد للكشف عن إمكانية إصابتهم بأمراض وراثية من خلال

فحص «دي إن إيه»، بحيث يمكن الكشف عن أمراض الهيموجلوبين بصورة أكثر دقة وكفاءة من الطرق التي تعتمد علي البروتين مثلاً فإنه يكفي البحث عن ٤ أليلات كي نكشف عن أكثر من ٥٠٪ من حالات بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria PKU ، وهو حالة نادرة يولد بها الطفل وليس لدي القدرة علي تكسير الحمض الاميني «فينيل ألانين» تكسيراً صحيحاً، بسبب صفة متنحية في الجينات، لذلك يتراكم الحمض الأميني في الطفل بمرور الوقت، مسبباً له تخلف عقلي وتلفاً بالدماغ. لذلك علي هؤلاء الأطفال تجنب الأطعمة التي تحتوي علي الفينيل ألانين، بما فيها اللبن والبيض وغيرها. لذلك فإن الإختبار الوراثي للكشف عن هذا المرض أصبح -وكذلك إختبارات وراثية أخري- للبالغين ذات اهمية كبيرة للكشف عن حاملي الجين المتنحي من الأصحاء بالنسبة لأمراض الدم ومرض تاي ساكس قد أصبحت من ضمن البرنامج القومي لفحص المواليد في الولايات المتحدة الأمريكية.

عن طريق الإستعانة ببرامج الكمبيوتر والتكنولوجيا الحديثة، ومن خلال إبتكار طرق يتم تطبيقها بصورة عامة علي الأمراض الوراثية القابلة للعلاج للمواليد تعتمد علي«دي إن إيه»، مثل مرض نقص إنزيم أدينوزين دي أميناز، ومرض نقص العامل٩، ومرض نقص هرمون النمو من خلال الكشف عن الأليلات المتعددة لأنتيجينات كرات الدم البيضاء «هلا» HLA علي خلفية دراسة وطريق فحص مواقع مستقلة وأليلات متعددة في كل موقع جيني. هذا والنتيجة الإيجابية لبرامج فحص البالغين مثلاً للكشف عن مرض الخلايا المنجلية والبيتا ثالاثيميا ومض تاي ساكس، قد يكون لها مردود كبير في تجنب المواليد لهؤلاء المصابين إذا ما أخذوا ذلك في الإعتبار، حيث قللت برامج بيتا ثالاثيميا ومرض تاي ساكس عدد المصابين إلي أكثر من واحد علي عشرة.

يتنبأ «دي إن إيه» بما سوف يحدث من إصابة بالمرض قبل ظهور الأعـراض، وفي بعض الحالت يظهـر المـرض مبكـراً في حيـاة الفـرد كمـا في مـرض جوشـر، ومرض حثل دوتشين العضلي، ومرض تاي ساكس، لكن بعض الأمراض الوراثية الأخري تظهر متأخرا في حياة الفرد مثل مرض هنتنجتون. لذلك فإن التشخيص في الحالتين مهم قبل ظهور المرض، وكذلك فإنه عموماً من الأهمية الكبيـرة فحـص المواليد عند الولادة كلما كان ضرورياً خاصة في بعض الحالات، من أجل تـوفير الرعاية المناسبة أو إيجاد علاج للأطفال المصابين شكل (٣٨).




**شكل (٣٨) يبين تكرار تتابع في دي إن إيه وعلاقته بحدوث مرض دوتشين العضلي**

أشار «إدوارد يوكسين» علي نقطة البدء في فكرة «المرض الوراثي» وهي نقطـة غاية في الأهمية، حيث أن هذا المفهوم قـد سـهل ومهـد أرضـية للتوسـع في ثقافة وطب الوراثة الجزيئية. وقد أوضح يوكسين أنـه لا يلـزم أن نجـادل في حقيقـة أن للمرض الوراثي الكثير من الظواهر التي لها أسـاس في الواقـع المـادي، وهـو مـا

يفسر سبب البحث عن طبيعة وأسبابها في صيغ وراثية، ومن ثم تؤكد علي العلاقة الكبيرة بين الجينات والعلاج، بالرغم من أنه في واقع الأمر لا تزال الصلة العملية بين علم الوراثة وأساليب العلاجات وتطبيقاتها محدودة جداً، لكن مع التقدم في تكنولوجيا المعلومات والتقنيات الحديثة في البيولوجيا الجزيئية، فإنه يتزايد مع الوقت الإستخدامات للمعلومات الوراثية والمتملثة في التتابعات للقواعد والكشف عن الجينات وغيرها من قبل العلماء المتخصصين والمعنيين بهذا الأمر، حيث السيطرة علي الكثير من الأمراض وذلك بالكشف عنها وتشخيصها من خلال الإستفادة من نتائج مشروع الجينوم البشري.

بإستمرار البحث عن الأصول الوراثية للسلوك البشري، وفي إحدي تلك الدراسات، قام باحثون بإستخدام دراسات عائلية رفليبية، أوضحت النتائج قابلية وراثية لما يسمي «الهوس الإكتئابي» و«الشيزوفرينيا»، لكن ما تزال تلك النتائج في حاجة لتاكيدها. هذا وقام بعض الباحثين أيضاً بفحص عائلات مدمني الكحولات والأبناء بالتبني للمدمنين، وأوضحت نتائج تلك الدراسة عن ربط نمطين من إدمان الكحوليات بمجموعة من جينات الشخصية أساسها أو السبب فيها كيماوي (مكتسبة)، وتتضمن نزعة هؤلاء المدمنين إلي البحث عن البدع الجديدة، والأنشطة الإستكشافية، والخوف والخجل، والبرود الإجتماعي.

**٩-التنبؤ بمواصفات الشخص من خلال عينة دي إن إيه:**

إستطاع فريق بحث دولي يقودهم علماء من كلية العلوم في IUPUI ومن مركز روتردام جامعة إيرازموس MC في هولندا من إكتشاف طريقة جديدة يمكن من خلالها التنبؤ بدقة كبيرة بلون العين ولون الشعر ولون الجلد للشخص من خلال عينة دي إن إيه، خاصة في ظروف تتطلب صورة البروفيل الناتج لعينة دي إن إيه الطب الشرعي في حالة غياب عينة دليل من دي إن إيه المرجع reference DNA

تجاه العينة التي يراد مقارنتها او التعرف علي مواصفات الشخص. هذا ويمكن الإسعانة بتلك الطريقة في حالات الكشف عن مرتكبي الجرائم والمشتبه بهم، في ظل وجود تطابقات لبروفيل عينة دي إن إيه، كما تستخدم أيضاً لدراسة تتبع تاريخ الإنسان (الانثروبولوجي).

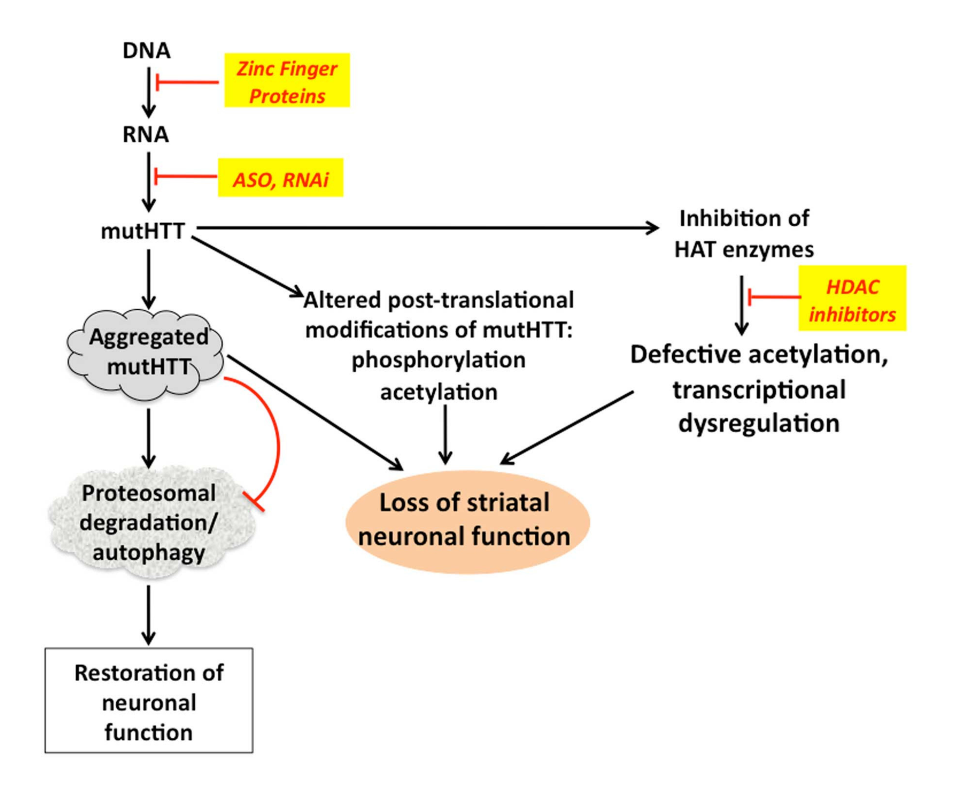
الطريقة الجديدة أو النظام هذا والذي يطلق عليه إختبار HIrisPlex-SDNA يتميز بالدقة الشديدة في التنبؤ بلون العين ولون الجلد ولون الشعر، وذلك بالإستعانة بالمعلومات الموجودة في موقع webtool ، نشرت تلك الدراسة في مجلة Forensic Science International: Genetics وذلك في ١٤ مايو ٢٠١٨

**١٠-علاج مرض هنتنجتون بالصيام:**

في دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من مركز الطب الجزيئي والعلاجي بجامعة كولومبيا البريطانية UBC في كندا ونشرت نتائجها في مجلة « Acta Neuropathologica Communications » في السابع من مارس ٢٠١٨، تناولت علاج مرض هنتنجتون عن طريق الصيام. يصيب مرض هنتنجتون-أو رقصة هنتنجتون- أكثر من ٣٠ ألف شخص في الولايات المتحدة الأمريكية، وتتراوح أعمار المصابين ما بين ٣٠-٥٠ سنة، وتتمثل أعراض المرض في عدم الإتزان بما يشبه رقص، ومشاكل حركية، وكذلك إعاقة ذهنية. ولا توجد علاجات سوي ما تنظم فقط أعراض المرض، من ضمن تلك العلاجات الحالية علي سبيل المثال عقار «تيرابنازين terabenzine » ويساعد في علاج كورية chorea .

ينتج مرض هنتنجتون عن طفرة في جين هنتنجتون huntingtin gene (HTT)، وهو مرض وراثي. إفترض الباحثون أن بروتين هنتنجتين mHTT يعتبر هو وقود لتقدم ونمو المرض، ومن ثم فإن نقص-تقليل-مستويات هذا البروتين تعتبر إستراتيجية بديلة وجيدة في العلاج المرض. قام الباحثون في تلك الدراسة

بتطبيق خفض مستويات هذا البروتين في مخ فئران التجارب عن طريق إتباع نظام غذائي يعتمد علي إطعام الفئران فقط ٦ ساعات في اليوم الواحد، وإبعاد عنها الطعام-صيام-باقي ١٨ ساعة الأخري من اليوم. حيث أوضحت النتائج أن نقص فترة الطعام للفئران وصيامها باقي الوقت، قد حفز عملية الإلتهام أو الكنس الذاتي autophagyفي الخلايا، وفيها يتم التخلص من جميع نفايات الخلايا، وكذلك يصاحب ذلك نقص في مستويات بروتين هنتنجتين mHTT، وهو الذي يلعب دو المفتاح في عملية الإلتهام الذاتي، بما يشير إلي أن الصيام سوف تكون إستراتيجية واعدة في علاج المصابين بمرض هنتنجتون شكل (٣٩).




شكل (٣٩) يبين دور نقص بروتين هنتنجتون في حدوث المرض

### ١١-الجينوم وأساليب الإنجاب الحديثة:

نظراً للأساليب التكنولوجية الإنجابية المتنوعة التي يبتكرها العلماء للتغلب علي العقم وتحسين التركيبة الوراثية للأطفال المحتملين، مثل الإخصاب في الأنابيب IVF «in vitro fertilization» أو حقن الحيوانات المنوية داخل السيتوبلازم ICSI والتشخيص السابق للغرس PGD وكذلك حفظ البويضات والحيوانات المنوية في بنوك بالتبريد والتبرع بها، تلك الممارسات الإنجابية الهادفة والمنتشرة في جميع أنحاء العالم، ترتبط بتصور المعنين بالأمر بتقديراتهم للرابط الوراثي بين الوالدين والأبناء لضمان العلاقة الوراثية بين الطفل المحتمل والآباء وكذلك ضمان إستخدام تركيبتهم الجينية الخاصة بهم، ليس هذا فحسب، وإنما يريد الآباء أيضاً تعزيز صحة أبنائهم تجنباً لبعض الإعاقات، أو حتي السيطرة علي بعض الصفات الوراثية لأطفالهم. لذلك يتم الفحص ما قبل الولادة للأفراد الأكثر عرضة للإضطرابات الوراثية والتشوهات الخلقية. في بعض المجتمعات يتم الفحص الجيني قبل الزواج لتجنب إنتقال أمراض وراثية، وكذلك يستمر الفحص أثناء الحمل لتحديد ما إذا كان الجنين قد تأثر بأي شذوذ كروموسومي (مثل متلازمة داون)، وإختبارات «دي إن إيه» لتحديد الجينات ومعرفة الصفات الوراثية الخاصة، وكذلك التنبؤ بالأمراض المحتملة أو السلوكيات الغير سوية.

### ١٢-الجينوم يكشف عن الفيروسات وعلاقتها المعقدة مع الإنسان:

يقدر العلماء بأن حوالي ١٠٪ من جينوم الإنسان من أصل فيروسي، بمعني أن الفيروسات قد أصابت الإنسان منذ ملايين السنين وبقيت أجزاء من جينوماتها بالإنسان، وحدث أن فقدت تلك الأجزاء قدرتها الإمراضية، لذا بقيت ملتصقة بجينوم الإنسان ومن ثم توارثتها الأجيال، لكن تحت ظروف معينة تستطيع تلك الأجزاء الكامنة أن تستعيد قدرتها علي الإصابة، بدليل ما قد سجله بعض العلماء

من تلك الحالات التي ظهر فيها المرض، بعض تلك الإصابات تم كشف النقاب عن تتابع القواعد النيتروجينية في جينوم الأجزاء الفيروسية المندمجة في جينوم الإنسان-البصمة الوراثية-حيث تم التأكد أنها تنتمي لمجموعة الفيروسات المتراجعةERVs«Endogenous retroviruses» والتي يمثل وجودها البداية الممهدة لإصابة الإنسان بالسرطان، بالإضافة الي أنها تمهد الطريق لغزو الجسم بفيروسات أخري، هذا ما كشفت عنه دلراسة حديثة ونشرت في نوفمبر ٢٠١٦ قام بها فريق بحثي من جامعة كورنيل بأمريكا.

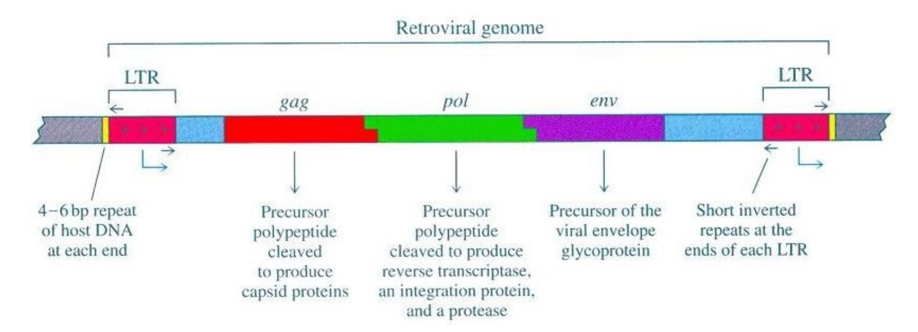
قام العلماء بالكشف عن الجانب الإيجابي والمفيد لتك الأجزاء الفيروسية ERVs، بدءاً من وقاية الإنسان من الأمراض وحتي دورها في تكيف الإنسان-من ملايين السنين-مع المتغيرات البيئية مثل قدرته علي هضم النشا. من ناحية دورها في وقاية الإنسان من الأمراض، فقد فسرها العلماء بأن تلك الفيروسات المحمولة علي جينوم الإنسان وبما لديها من تطور وقدرة علي التحرك والقفز علي الجينوم ومن ثم تحفيز وتنشيط الجهاز المناعي الذي يتأقلم معها وإستخدامها كأسلحة مضادة للفيروسات الأخري وكما لو أنها بمثابة لقاح مضاد لها، بالإضافة الي أنها توجه وتقود آليات بناء البروتين بالخلايا المناعية بالإنسان، وللتأكد من ذلك الإستنتاج، قام فريق بحثي بإستخدام التقنية الحديثة لتعديل الجينات والتي تسمي «كريسبر CRISPR » والتي من خلالها يمكن حذف أو إضافة جينات علي الجينوم، فقد إستخدم الباحثين تلك التقنية لحذف تتابعات القواعد النيتروجينية الخاصة بالفيروسات المتراجعة الداخلية ERV، وبعد الحذف لاحظوا وجود ضعف-تقصير-ملحوظ في وظيفة الجهاز المناعي، بما سهل عملية الإصابة عند التعرض لبعض الفيروسات، أما في حالة حذف أكثر-ثلاثة-من التتابعات الخاصة بتلك الفيروسات علي الجينوم، فقد أضعفت الإستجابة المناعية بصورة أكثر من الحالة الأولي، مما جعل العلماء يستنتجون أن كل جزء من جينوم تلك الفيروسات

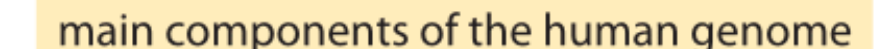
المندمج مع جينوم الإنسان مسئول عن تحفيز جين مختلف عما يحفزه جين آخر من جينات الفيروسات، وذلك الدور يعتبره العلماء بمثابة قشرة، بينما الحقيقة أن لها أدوار ونشاطات تنظيمية مختلفة يأملون في كشفها في دراسات مستقبلية.

وبالرغم من وجود أدلة قوية علي وجود بعض حالات كانت فيروسات ERV قد تسبب وجودها في إصابة حاملها بالسرطان، فإنه بالمقابل فإن بعضها قد حمي الإنسان من مرض السرطان، علي سبيل المثال فإن أحد تلك الفيروسات ويسمي ERV9 أثبتت النتائج أنه حفز خلايا الخصية في الإنسان والمصابة بالسرطان علي الإنتحار الذاتي ومن ثم عدم إنتشار السرطان والوقاية منه. إكتشف العلماء أيضاً جين موجود ضمن مجموعة الجينات بفيروسات ERV سمي «سينشيتين syncytin» والذي قام بدور المفتاح key role في تطور المشيمة بالإنسان، هذا الجين يشفر لبروتين ينغمس-يندمج-في غلاف الفيروس الخارجي والذي يلعب دور الوسيط ويمهد لإندماج الفيروس مع الغشاء البلازمي للخلية عند إصابتها، وقد إستغل جسم الإنسان تلك الآلية وتلك الجينات الفيروسية في إندماج المشيمة والرحم معاً لإتمام عملية الحمل ثم الولادة.

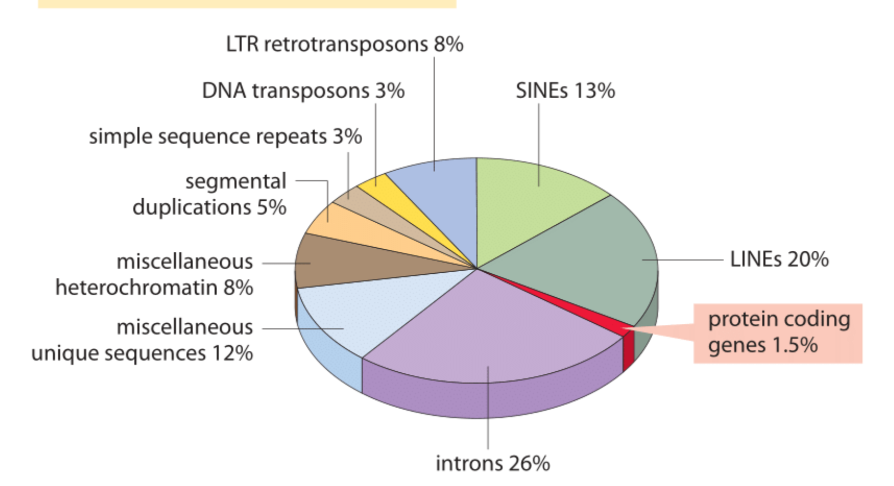
تبدأ مجموعة المعلومات من الجينوم بالتعبير عن مقدرة الجين في تعديل البروتينات بصورة بحيث أن إنزيم البوليميراز-المُبلمِر-وهو بروتين يقوم بقراءة أحد الجينات، ويبدأ عمله في إتجاه معين علي إحدي شريطي دي إن إيه، مكوناً من دي إن إيه خيط من آر إن إيه، والذي من ضمن مهامه الرئيسية نقل المعلومات من الجينات في النواة إلي آليات الخلية لتصنيع البروتينات. ويمكن تمييز الجين عن باقي القواعد في الكروموسوم عن طريق ما يحمله سلسلة الجين من تتابعات قصيرة للقواعد علي أطرافها، وتلك القواعد الموجودة علي الأطراف هي التي تخبر إنزيم البوليميراز من أين يبدأ النسخ وايضاً أين يتوقف، بمعني ان مجموع ما بين إشارتي «إبدأ و توقف» هي فقط ما يقرأها الإنزيم، ومن ثم ينسخها إلي آر إن

إيه، وفي النهاية يقوم بترجمتها إلي بروتينات. وبـذلك يمكننـا بهـذه الطريقـة معرفـة العديد من الجينات في جينوم الإنسان، حيث أنه مـن السـهل كثيـراً أن يـتم قـراءة الجين عن أن يتم معرفة وظيفته، وحتي الآن لم يتمكن العلماء مـن ربـط وظـائف معينة ومحددة بغالبية التتابعات في دي إن إيه والتي تم التعـرف عليهـا مـن خـلال معرفة تكيب الجين الجزيئي شكل (٤٠)، وشكل (٤١).



شكل (٤٠) يبين صورة لمكونات جينوم الفيروسات المتراجعة




شكل (٤١) يبين حجم جينات الفيروسات المتراجعة في جينوم الإنسان

**١٣-التشخيص الوراثي والفحص الجيني:**

يتم إجراء الإختبارات الوراثية للأفراد البالغين خاصة أولئك الأكثر عرضة لمخاطر بعض الامراض الوراثية، بالذات إذا وجد تاريخ عائلي للزوجين أو أحدهما، وكذلك المواليد الجدد من أجل الكشف عن المخاطر الكامنة فيما لديهم من«دي إن إيه». يوجد ما يقرب من ألف إختباراً وراثياً يغطي العديد من الامراض الوراثية، وهذا يعتبر أكبر تطبيق ضمن التطبيقات المبنية علي الجينوم البشري. يقوم الزوجان بإجراء الإختبارات الوراثية قبل الحمل، وكذلك في المواليد الجدد، ويوجد إختبارات للكشف عن حاملي للمرض الوراثي (حاملي الجينات المتنحية) حيث لا تظهر عليهم أعراض المرض، لكن يخشي ان تتوارثها بعض أبنائهم. كذلك تبدو أهمية الإختبارات الوراثية للزوجين ما إذا كان كلاهما يحملان نسخة من جينات أحد الامراض والتي يتطلب التعبير عنها وجود نسختين.

**بعض أمثلة للإختبارات الوراثية التي يستخدم فيها الجينوم:**

-**مرض الحثل العضلي (دوشين)**: والذي تتمثل الأعراض فيه في صورة هزال بسيط أو شديد في العضلات، يصاحبه تدهور وضعف.

-**مرض تعدد الأكياس في كلي البالغين**: تتمثل الأعراض في فشل كلوي ومرض الكبد.

-**مرض نقص إنزيم ألفا-١-ضد تريبسين**: وتتمثل الأعراض في النفاخ الرئوي ومرض الكبد.

-**مرض ضمور التصلب الوحشي-مرض لوجيريج**: وتتمثل الأعراض في فقدان تدريجي للوظائف الحركية يؤدي إلي شلل والموت.٥-مرض التليف الكيسي: وتتمثل الأعراض في مرض للرئة والبنكرياس ينتج تجمعات مخاطية سميكة وإلتهابات مزمنة.

-**أنيميا فانكوني، مجموعة سي**: وتتمثل الأعراض في حدوث أنيميا، وسرطان الدم لوكيميا، وتشوهات في الهيكل العظمي.

-**متلازمة كروموسوم X الهش**: وتتمثل الأعراض في التخلف العقلي الوراثي.

-**مرض جوشر**: وتتمثل الأعراض في تضخم الطحال والكبد وحدوث تحلل للعظام.

-**مرض الهيموفيليا أ و ب**: وتتمثل الأعراض في أمراض النزف الدموي.

-**سرطان القولون الوراثي دون زوائد سليلية**: وتتمثل الأعراض في حدوث أورام مبكرة في القولون وأحياناً في اعضاء بالجسم أخري.

-**مرض هنتنجتون**: وتتمثل الأعراض والتي عادة ما تبدأ في منتصف العمر في حدوث مرض في الأعصاب يؤدي إلي تحلل متزايد فيها، ثم تنتهي بالموت.

-**مرض السرطان الوراثي للثدي والمبيض**: وتتمثل الأعراض في أورام مبكرة في الثدي والمبيض.

-**مرض بول الكيتون الفينولي**: وتتمثل الأعراض في حدوث تأخر عقلي يتزايد بسبب نقص في أحد الإنزيمات الذي يحلل الحمض الاميني التربتوفان، لذلك فهو قابل للعلاج عن طريق تنظيم نوع الغذاء خاصة الذي يوجد به هذا الحمض الأميني.

-**مرض الخلية المنجلية**: وتتمثل الأعراض في حدوث مرض في خلايا الدم مع آلام مزمنة وقابلية للإصابات بالعدوي الميكروبية.

-**مرض الضمور العضلي الشوكي**: وتتمثل الأعراض في حدوث هزال شديد لعضلات الأطفال المصابين، ويؤدي للموت.

-**مرض تاي ساكس**: ويحدث المرض في الأعصاب مميت، يبدأ في مرحلة الطفولة المبكرة، وتبدو الاعراض في صورة نوبات مرضية وشلل.

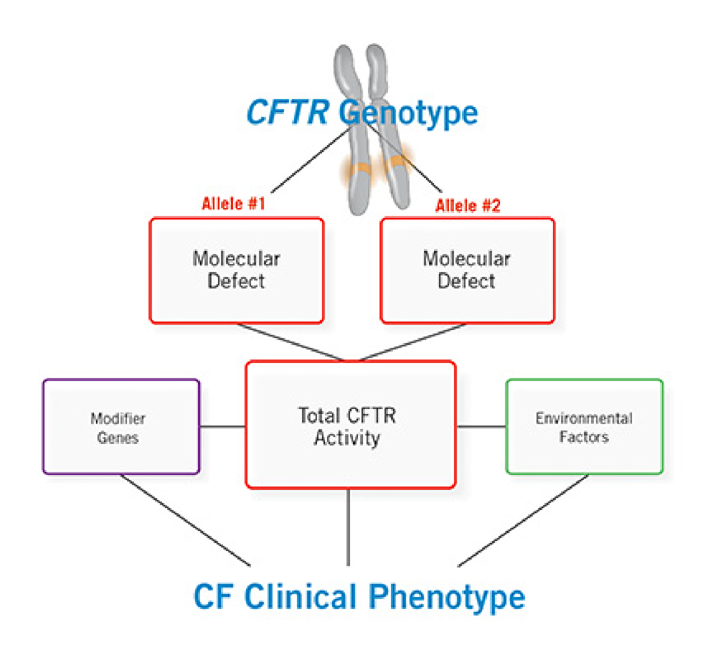
-**حالات الثالاسيميا**: وهي حالات من الأنيميا، وتبدو الأعراض في إنخفاض في عدد خلايا كرات الدم الحمراء.

## خريطة جينية للتنبؤ بمخاطر الأمراض:

من خلال إمتلاك الإنسان لخريطته الجينية ومعرفة ما يحتويه جينومه من طفرات، كذلك بالإمكانه التنبؤ عن صحة الأجنة من خلال معرفة أو الكشف عما بالجينوم من طفرات والتي سوف تتنبأ بما إذا كان الجنين سوف يولد وبه عيوب خلقية أم لا، وما إذا كان سوف يصاب بأمراض بعد ولادته أي أثناء حياته، لكن تلك التنبؤات ليست بالضرورة صحيحة أو دقيقة. في تلك الدراسة التي نشرت نتائجها في مجلة «Nature Communications» تمكن باحثون من جامعة كالجاري Calgaryمن إكتشاف عامل هام يقول الباحثون أنه سوف يغير مفهومنا عن العلاقة بين الطفرات الجينية أو المظهر الجيني genotype والمظهر- الصفات-الظاهرية phenotype، والتي يوماً ما سوف تساعد في دقة المعلومات التي من خلالها يمكن التنبؤ عن الأمراض أو الصفات من خلال الخريطة الجينية. وكان من المعتقد أن التعبير الجيني يتناسب وما يحدث من تغييرات في الصفات، ومن ثم تتحدد عن طريق تلك الجينات ما ينتج من تغييرات وتنويعات هائلة في الصفات مثل شكل الوجه والطول وضغط الدم والتي يتم تحديدها عن طريق ما يحدث من تغييرات في التعبير الجيني.

في تلك الدراسة، إستخدم فريق البحث الأجنة لعمل طفرات يتناقص مستواها تدريجياً مع التعبير الجيني وذلك في جين يسمي Fgf8 وهو ضروري في تطور الوجه بصورة صحيحة. بدأ الباحثون بتقليل التعبير الجيني بنسبة ١٠٠٪ حتي وصلوا إلي مسوي ٢٠٪ من المستوي المثالي، ثم قام الباحثون بعمل خريطة جينية

عن العلاقة بين التعبير الجيني والصفات المظهرية، حيث أوضحت النتائج أن العلاقة بينهما ليست فيها تناسب ولا يوجد معدل ثابت، بمعني ان العلاقة ليست في خط مستقيم. وكما توقع الباحثون أنه وحتي مع الجينات الهامة جداً فإن النتيجة عن علاقة التركيب الجيني مع المظهر الخارجي genotype/phenotype سوف تكون كما سبق أي ليست في خط مستقيم بصورة كبيرة highly non-linear ، تلك النتائج سوف يكون لها أهمية عن التنبؤ بالخصائص الأمراض، هذا بالإضافة إلي أهميته في مجال بيولوجيا التطور، حيث أن جميع الكائنات تمتلك بعض منها كمية التنوع الجيني ضرورية لبقائها حية أي من أجل حياة الأنواع، وكذلك كي تكون الكائنات قادرة علي تحمل ما يحدث فيها من تنوع جيني حتي تبقي وتستمر في التوالد والتناسل شكل (٤٢).




**شكل (٤٢) يبين كيف يؤثر التغيير البيئي علي التغيير الجيني والصفات الظاهرية**

## الجينات والتنبؤ بمرض السكر الوراثي:

دراسة جديدة نشرت في إبريل ٢٠١٨ بمجلة PLOS Medicine قام بإجرائها باحثون من Helmholtz Zentrum Muenchen في ألمانيا، تناولت مرض السكر النوع الأول type1 diabetes ، ولأن ٤.٠٪ من المولودين يتكون لديهم مناعة ذاتية في خلايا بيتا الموجودة في البنكرياس أثناء مرحلة الطفولة، ثم يتم بعد ذلك تشخيصهم بمرض السكرtype1 diabetes قبل البلوغ. لذلك في تلك الدراسة أحصي الباحثون أهدافاً جينية لأكثر من ثلاثة آلاف طفل من عائلات لها تاريخ مرضي للسكر type1 diabetes ، لكن التنوع الجيني منتشر لدي من هم أكثر عرضة لمخاطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكر، هؤلاء خضعوا لدراسة سميت TEDDY منذ ٢٠٠٤ وحتي ٢٠١٢، ثم تبعها بعد ذلك تتبع الفحص عن وجود جزر islet من اجسام مضادة ذاتية وذلك علي فترات ٣-٦ أشهر لإجمال المدة عشرة أعوام، والتي يرتبط بها الإصابة بمرض السكرtype1 diabetes .

تبين من خلال النتائج أن ١٠٪ من الاطفال تكون لديهم جزر من الأجسام المضادة الذاتية عند عمر ستة سنوات، بما يعكس إمتداد إمكانيات أن يخضع هؤلاء لتجارب سريرية اخري بهدف الوقوف علي إستراتيجيات جديدة للوقاية من هذا النوع من مرض السكر، والتي يمكن تطبيقها علي الأطفال قبل تكوين ونمو المناعة الذاتية autoimmunity فيهم، ومن ثم كذلك قد تستخدم تلك المعلومات في التنبؤ بالمرض لدي الاطفال.

## دلائل جديدة سوف تساعد في إتمام الجينوم البشري:

تقريباً ومنذ عقدين من الزمن-عشرون عاماً-، عندما أعلن فريق UC Santa Cruz البحثي عن إنهائهم-إتمام-بناء وكتابة أول تتابع للجينوم البشري ونشره علي شبكة المعلومات الإنترنت، ما زالت الثغرات أوالفجوات الهائلة موجودة في الخريطة المرجعية بالجينوم البشري، تلك الثغرات إمتدت لتشمل كل سنترومير

في مادة الإنسان الوراثية. في تلك الدراسة الجديدة، إستخدم فيها باحثون من معهد UCS Santa Cruz Genomics الثقــوب النانويــة الموجــودة في ســنترومير كرموسوم وايY Chromosome ، والتي تعتبر حجر الزاوية في الوراثة بالإنســان وكذلك في الإشارات الجينية، بالصورة التي ساعدت العلماء أخيراً في الـدخول في هذا الطور التكنولوجي، وبمــا ســوف يســاعد في إتمــام الجينــوم البشــري كــاملاً حقيقة.

السنترو ميرات كما سبق وذكرنا هي أماكن بالمادة الوراثية تختص بالتاكد عـلي صحة تجزئة الجينوم أثناء الإنقسام الخلوي دون أخطاء، حيث انه إذا حدث وفقد السنترومير أو حدث فيه عطب-تلف-فهـذا يعنـي أن الحيـاة والتـوازن الحيـوي سوف تصبح خارج السيطرة، لأنه في تلك الحالة يمكن ان ينتج عنـه وجـود كميـة كبيرة جداً من «دي إن إيه» بإحدي الخليتين البنوية وفي المقابل كمية صـغيرة مـن «دي إن إيه» في الخلية الأخري، بما يجعل الوضـع كـارثي في صـورة مثـل مـرض السرطان.

المعروف أنه وعلي إمتداد «دي إن إيه» الإنسان فإن السنترو ميرات تكون مليئة بــالمكررات الترادفيــة (نســخ طبــق الأصــل) موجــودة مــن الــرأس إلي الــذيل في الســنترو ميرات آلاف المــرات، تلــك النســخ تمتــد لتشــمل ملايــين القواعــد النيتروجينية في «دي إن إيه» أطلق عليها «المناطق الغنية بالتكرارات repeat-rich regions وتشفر للثقوب السوداء بالجينوم black holes of the genome وهي تماثل الثقوب السوداء (الأجزاء التي تمثل ألغـاز والمحيـرة في السـماء الزرقـاء). الثقوب السوداء بالجينوم تحتوي علي معلومـات غايـة في الاهميـة تسـاعد في فهـم الدور البيولوجي للجينوم في مجال الصحة والأمراض مثل مرض السـرطان، لـذا يحــاول العلمــاء تحســن تكنولوجيــا قــراءة التتابعــات للأطــوال النانويــة بالســنترو ميرات، بمــا ســوف يســاعد في تفســير المنــاطق بــالجينوم والتــي لم يــتم

تحديدها وتفسيرها حتـي الآن. نشـرت نتـائج تلـك الدراسـة في مجلـة Nature Biotechnology في مارس ٢٠١٨.

## الإقتراب من فك شفرة الجينوم البشري:

الجينوم يعتبـر كتـالوج معلومـات تفسـر جسـم الإنسـان، تلـك المعلومـات موجودة في «دي إن إيه» والتـي تحـدد كـل شـيء بمـا في ذلـك مخـاطر الإصـابة بالأمراض. إستطاع باحثون من جامعة كولومبيا من عمل طريقة جديدة عبارة عـن أداة كمبيوترية سلطت الضوء علي الاجزاء الصعبة التفسير والترجمة بالجينوم، بمـا سوف يساعد علي فهم والإسترشاد بكل معلومة بالجينوم بـدءاً مـن مرحلـة النمـو وحتي الشيخوخة، ونشرت نتائج تلك الدراسـة في دوريـة National Academy of Science إبريل ٢٠١٨.

منذ أن تم مشـروع الجينـوم البشـري ويحـاول العلمـاء تفسـير مـا هـو مخبـأ وغامض في«دي إن إيه»، أحد تلك الاجزاء الغامضة من الجينوم فئة من الجينـات موجودة تسمي«جينـات هـوكس Hox genes» والتـي تقـود عمليـة بنـاء هيكـل الجسم، لكن بإستمرار البحث علي تلك الجينات، إستطاع الباحثون فك غمـوض الكثير منها بشكل منفرد (كل جين من جينات هوكس) والتي توجه عمليـة النمـو. ترتبط جميع عوامل نسخ جينات هوكس بشدة مع مجموعة مـن تتابعـات معروفـة في«دي إن إيه». إستطاع فريق البحث في تلـك الدراسـة مـن بنـاء نمـوذج محاكـاة بالكمبيوتر للتعبير عن النشاط الجيني، ومن ثم أنشأوا طريقة لقياس التتابع الجيني تسمي SELEX-seq لتحديد جهازيا (داخلياً) جميع أماكن جينات البنائية لجينات هوكس، وكانت هناك بعض العقبات تحتاج حل لتفسير مثـل عنـد قيـاس الجـزء نفسه إذا دعت الحاجة لقياس التتابع مرة أخـري، وهكـذا، أيضـاً أثنـاء كـل دورة جديدة تعكس القراءة الأجزاء الملغزة كثيراً، لكن تظل بعـض الاجـزاء المرتبطـة مخبأة، وللتغلب علي تلك العقبات، إستطاع الباحثون عمل طريقة جديدة عبقريـة

لوغاريتمية بالكمبيوتر، ومن خلالها يمكن أن نفسر ولأول مرة سلوكيات كل تتابعات«دي إن إيه» من خلال تجربةSELEX-seq والتي تم تسميتها No Read Left Behind (NRLB) وفيها تم تفسير كل أماكن الإرتباط من الاكثر قوة وحتي الأقل قوة في الإرتباط low affinity مما سوف يجيب علي تساؤلات عديدة معقدة عن الجينوم، وكذلك عن إرتباط اماكن بالجينوم بأمراض مثل الشيزوفرينيا ومرض باركينسون ومرض التوحد، والتي ليس لها وظيفة، ولذلك ومن خلال هذا الإكتشاف يمكن التقليل يوماً ما من حدوث تلك الامراض.

## مزايا التعرف علي عوامل الخطر من خلال الجينوم:

المعلومات الشخصية التي يتحصل عليها الشخص من خلال الجينوم الخاص به، خاصة تلك المتعلقة بعوامل الخطر التي تهيئه للإصابة بالإمراض أو قد يتعرض لها الإنسان من خلال نمط الحياة lifestyleويمكن أن يتجنبها كي لا تصيبه بالأمراض المختلفة. في دراسة جديدة عن GeneRISK قد خلصت نتائجها أن الأشخاص الذين كشفوا عن وتعرفوا علي عوامل الخطر عندهم من خلال تركيب ومكونات جينوماتهم وهم ٧.٣٢٨ فرد قد أفادتهم في الوقاية وتجنب مخاطر الإصابة بأمراض القلب Cardiovascular diseases (CVD) علماً بأن الدراسة قد أخذت في الإعتبار التغييرات للأفضل من خلال تغيير نمط الحياة لدي هؤلاء الأشخاص الذين خضعوا للدراسة. ما يقرب من ٩٠٪ من الذين شملتهم الدراسة قد أكدوا أن معرفتهم لعوامل الخطر من خلال بنك الجينومات، قد جعلهم أكثر صحة وجنبتهم مخاطر الإصابة بالامراض. خلص التقرير والذي تقدم به علماء من معهد الطب الجزيئي في جامعة هلسنكي في فنلندة خلال مؤتمر الجمعية الأوربية للوراثة في الإنسان Annual European Society of Human Genetics في ١٥ يونيو ٢٠١٨، إلي أن ٤٩ ألف عامل خطر مرضي مرتبطة

بالتغييرات الوراثية ونمط الحياة. ربـط فريـق البحـث عوامـل الخطـر العاديـة أو المألوفة مثل التقدم في العمر والجنس ومستويات الكوليسترول وضغط الـدم مـع عومل جينية عديدة polygenic risk score ثم تمت عملية التقييم بعد ١٨ شهراً، حيث أوضحت النتائج أن الذين كانت لديهم معرفـة بعوامـل الخطـر مـن خـلال تحليل جينوماتهم، قد غيروا في نمط حياتهم للأفضل، حيث أن نسـبة كبيـرة مـنهم توقفوا عن التدخين، وكذلك سعي العديد من الذين شـملتهم الدراسـة لإنقـاص الوزن، لذا تراجعت عند هؤلاء مخاطر إصابتهم بالامراض مثل أمراض CVD.

الفصل الرابع




# الجينات ودورها في الجينوم البشري

إشتق إسم «جين gene » من المصطلح اليوناني «جيني genea » بمعني «الجيل». بعض العلماء يقولون أنه لا يمكن تفسير الكائن الحي من خلال العلاقات بين أجزائه، حيث أن تلك الأجزاء تستمر نفسها في البقاء كما هي من لحظة لأخري، علي سبيل المثال، لا يوجد شيء ثابت يمكن تعريفه بشيء من اليسر والسهولة فمنطلق عليه مصطلح «جين» والتي معناها «المُنتِجة»، ومهما نحاول فإن الجين المعين يرتبط كلياً بما يحدث من عمليات حيوية بالخلية، لدرجة أن هوية الجين وكذلك وظيفته، يعتمدان علي كل شيء آخر يحدث بالخلية، بمعني أن السياق الأوسع -ما يحيط الخلية من ظروف-هو الذي يمثل أو يشكل الجزء الكبير في أي وقت أو لحظة معينة، ولأن الكائن الحي عموماً هو سياق موحد، قادر علي أن يتفاعل مع سياق أكبر، ومن ثم يقوم بالتكيف مع هذا السياق الأكبر، من خلال الإستمرار في تعديل نفسه ذاتياً.

أطلق عالم النبات الدنماركي فيلهيلم يوهانسن Wilhelm Johansen في العام ١٩٠٥، مصطلح «الجينات genes» علي العوامل التي ذكرها جريجور مندل Gregory Mendel عندما كان هذا الأخير يدرس إنتقال الصفات الوراثية علي

نباتات البازلاء، في ستينات القرن لتاسع عشر، حيث إستطاع تطوير ما يعرف بقوانين مندل للوراثة لتفسير إنتقال الصفات الوراثية، والتي إقترح فيها أنه من المحتمل وجود «عوامل factors» داخل النباتات، وهي المسئولة عن تلك الصفات الوراثية. في بداية القرن العشرين، لاحظ «توماس مورجان» من جامعة كولومبيا وتلامذته وكانوا يدرسون علي ذبابة الفاكهة «دروسوفيلا ميلانوجاستر» في الفترة من ١٩٠٧ وحتي ١٩١٧، حيث أمكنهم جمع معلومات كثيرة عليها لأنها تفقس وتنضج وتبدأ في إنتاج ذبابات أكثر خلال عشرة أيام فقط، ومن ثم خلصوا إلي أن الجينات لا تنتقل من جيل إلي جيل جديد بطريقة فردية مستقلة بعضها عن بعض، وإنما تسلك وكما لو أنها تعمل في منظومة-مجموعة-ومرتبطة بالصبغيات -الكروموسومات-في الخلية، بما يشير ويؤكد وقتها لمورجان إلي أن الكرموسومات هي التي تحمل الجينات.

الجين كما يفسره العلماء، هو أي جزء من مادة كروموسومية-وحدة طولية تشكل في العادة أقل من ١٪ من طول الكرموسوم-لا تتميز مادياً بأي شكل عن باقي الكرموسوم، ويمكن أن تعيش وتنتقل عبر أجيال كافية، لتشكل وحدة للإنتقائية. والجينات كما وصفها مندل لا تمتزج عند وراثتها من الوالدين الإثنين، لأنها علي حد وصفه في جسيمات (جينات) متميزة، ومن حيث كل جزيء علي حده، فنحن إما نرثه أو لا نرثه. وقد أوضح «ر.أ. فيشر» أن وراثة الجسيمات-الجينات-كانت أحد الأسئلة التي تواجهنا كلما فكرنا في الجنس sex، حيث أننا نرث الخواص التي تميزنا من الوالدين «ذكر وإنثي»، ولكن كل منا يكون إما ذكراً أو إنثي، وليس خنثي. وكل مولود جديد لديه إحتمال متساوي لأن يرث الذكورة أو الأنوثة، لكن أي طفل لا يرث إلا إحدي الصفتين، ولا يجمع بين الإثنتين، وهذا ينطبق علي كل الجينات عندنا، أي انها لا تمتزج، لكنها تبقي في صورة متميزة ومنفصلة، بينما هي تتشكل وتعيد مسارها عبر الأجيال. ومن الطبيعي كمايقول

فيشر، أنه كثيراً ما يكون ثمة مظهر قوي من مـزج لتـأثيرات الوحـدات الوراثيـة في الأجساد. فإذا تزاوج شخص طويـل مـع شـخص قصـير، أو شـخص أسـود مـع شخص أبيض، فكثيراً ما تكون السلالة الناتجة توسطية. إضافة إلي أن مظهر المزج هذا لا ينطبق إلا علي التأثيرات في الجسد، ويرجع إلي محصلة مجمـوع التـأثيرات الصغيرة لعدد كبير من الجينات. والجينات نفسـها تظـل منفصـلة متميـزة عنـدما يصل الأمر إلي تمريرها للجيـل التـالي. هـذا ويعتبـر الجـين وأليلـه-خصـمه عـلي الكرموسـوم-همـا اللـذان يشـكلان معـاً مـا يعـرف «بـالمظهر أوالطـرز الجينيـة genotype » وتلك هي التي تحدد الخصائص الظاهرية للصفات phenotype« .

بالنظر إلي علاقة الجينات بالصـفات المعقـدة مثـل الـذكاء، أوالعدوانيـة كمـا يفسرها «فرانسيس فوكاياما» في كتابه «نهاية التاريخ» أننا وكما تقول دراسات وراثة السلوك لا نعرف الكثير حتي الآن أكثر من أنه توجد درجة مـن السـببية الوراثيـة، كما أننا ليست لدينا أدني فكرة عن الجينـات المسـئولة حقـاً، لكننـا نظـن حقـاً أن العلاقات السببية معقدة بشكل غاية في الغرابة. ويقـول «سـتيوارت كاوفمـان» إن الجينات ما هي إلا نـوع مـن الكمبيـوتر الكيمـاوي متـوازي التصـنيع، تقـوم فيـه الجينات بصورة مستمرة بفتح وغلق بعضها البعض في شبكة من التفـاعلات غايـة في التعقيد.

لما كان الحمض النووي «دي إن إيه» هو جزيء ثابت وكيان له شكل ملموس وواضـح، بالإضـافة إلي إمكانيـة عزلـه وتحليلـه لمعرفـة خصائصـه الكيميائيـة، والفيزيائية، لكن بـالرغم مـن ذلـك فهـو أو بـالأحري «الجينـات» لا تفعـل شـيئاً بمفردها، مهما كان دورها في النمو والتطور، حيـث أنهـا لا تصـنع صـفة، لكـن في المقابل هي جزء لا يتجزأ من نظام معقد ومتشابك للغاية من المصـادر المتفاعلـة والتي تؤدي مجتمعة إلي تطوير الصفات.

## الجين وشفرة البروتين:

أوضح العلماء أن الجين الواحد يشفر لبروتين واحد أو عدة بروتينات، تلك البروتينات تشترك أو قد تتقارب تركيبياً، لكن غالباً ما تكون للبروتينات المتشابهة تلك وظائف بيولوجية مختلفة. هذا وتوجد في الخلايا الحية بعض الوظائف البيولوجية تكون علي درجة كبيرة من التعقيد والتشابك، لذا فإنها لا تخضع لتأثير جين واحد أو وحدة واحدة، وإنما هي نتاج تفاعل بين العديد من العوامل وكذلك يدخل فيها العديد من الجينات.

العلاقة بين تتابع القواعد في الحمض النووي «دي إن إيه» والنمط الظاهري، هي علي درجة من التعقيد أكثر مما كان متوقعاً أصلاً، وهذا ما يفسر الإنجازات القليلة وكذلك المعدل البطيء في نسب نجاح العلاج الجيني gene therapy، حيث تقتضي الحاجة في هذا الشأن إلي ما هو أكثر من إرتباط بسيط بين تتابع شاذ في القواعد بالحمض النووي ونمط شاذ (مرض معين). هذا وتعد التفاعلات السببية بين الحمض النووي «دي إن إيه» والبروتينات مع النمو هي تفاعلات شديدة التعقيد والتشابك، وكذلك شديدة الديناميكية وأيضًا شديدة الإعتماد علي السياق، للدرجة التي يكون فيها السؤال عن الدور الذي تقوم به الجينات لم يعد له معني-كما يقول بعض العلماء، والأكثر من ذلك هو السؤال عن «تعريف الجين».

من أكثر الكروموسومات في الإنسان إزدحاماً وعدداً في الجينات هو الكروموسوم رقم واحد، حيث يحتوي على عدد ٢٩٦٨ جين، أما أقل الكروموسومات عدداً في الجينات، هو الكروموسوم واي Y، ويحتوي فقط علي ٢٣١ جين.

في الإنسان كل كروموسوم من أصل ٤٦ كروموسوم في نواة كل خلية والذي يحتوي كل زوج من أي من تلك الكروموسومات علي نفس المواضع loci وحيث أن لكل موضع العنوان الخاص به،والموضع أو الموقع يعني موقعاً علي طول كروموسوم معين، وكل موضع علي طول الكروموسوم تم عنونته بدقة حسب ترتيبه

في الصف علي طول الكروموسوم. ويشير «ريتشارد دواكينز» علي ذلك بمثال، زوج الكروموسوم رقم ٩ فإن كل موضع علي زوج هذا الكروموسوم لهما نفس العنوان، ولتقريب المفهوم، توجد نسختان من الموضع « ٧٢٣٠» بالكروموسوم ٩، ومحتويات الموضعين بالكروموسومان من تتابع القواعد النيتروجينية قد تكون أو لا تكون متماثلة،وقد تكون القواعد أو لا تكون متماثلة عند أفراد النوع في الآخرين. وعندما يتم صنع حيوان للإنسان والذي يحتوي ٢٣ كروموسوم من خلية جسدية تحتوي ٤٦ كروموسوم، فإن الحيوان المنوي في الذكور يحصل علي نسخة واحدة من النسختين الموجودتان في كل من الموضعين «٧٢٣٠». أما أي نسخة سيحصل عليها من الإثنتين فهذا كما يقول «دوكينز» مما يُعد أمراً قدرياً (أي حسب ما يقدره الخالق سبحانه وتعالي) بمعني أنه ليس له معايير ثابتة، وينطبق نفس الشيء علي البويضات في الإناث. والنتيجة أن كل حيوان منوي أو بويضة يتم إنتاجها هي شيء متفرد وذلك حسب ما تحويه مواضعها الموجودة علي الدي إن إيه فيها، بالرغم من أن وجود نفس العناوين بها والتي تتطابق في كل أفراد النوع الواحد، لكن الإختلاف يكون فيما تحتويه تلك العناوين من تتابع في القواعد. عموماً كل البشر لديها نفس المجموعة من «عناوين» الدي إن إيه DNA ولكن ليس لديهم بالضرورة نفس محتويات تلك العناوين. وهذا هو السبب الرئيسي كما قلنا من قبل في إختلاف بعضنا عن بعض.

## التشابه في التركيب الجيني بين الكائنات:

تحتوي الأنواع الاخري من الكائنات الحية علي نفس مجموعة «العناوين» مثل الإنسان، في أفراد الشمبانزي مثلاً، والتي تمتلك كل خلية جسدية فيها علي ٤٨ كرموسوم، بما يعني أننا لا يمكن مقارنة المحتويات مع الإنسان (يمتلك في كل خلية جسدية ٤٦ كرموسوم) عنواناً بعنوان، لأن العناوين لا يقابل أحدها الأخر عبر حواجز النوع. هذا لا يمنع أن الأنواع التي علي صلة قرابة مثل

الشمبانزي والإنسان يشتركان في قدر كبير من المحتويات المتجاورة، بحيث يمكن بسهولة تمييزها علي أنها متماثلة في الأساس، حتي وإن كنا لا نستطيع تماماً إستخدام نهج العنونة للنوعين. لذلك فما يحدد أحد الأنواع هو ان كل فرد في هذا النوع لديه نفس نظام العنونة لما هو موجود في الجميع في دي إن إيه عندهم. وتقريباً-مع بعض الإستثناءات، فإن كل فرد لديه نفس عدد الكروموسومات، وكل موضع علي أحد الكروموسومات له بالضبط نفس العدد المقابل في نفس الموقع علي الكروموسوم المقابل في كل الأفراد الآخرين لنفس النوع، والإختلاف فقط في محتوي تلك المواضع. في بحث قام بإجرائه «روي برايتن» في العام ٢٠٠٢م، أكد فيه علي أن القواعد (الأحرف) المختلفة في جينات الإنسان والشمبانزي هورقم يصل إلي ١.٤٪، أي أن التشابه فيي القواعد يصل إلي ٩٨.٦٪. وهذا الأمر يثبت قصر المسافة الجينية بين النوعين، لكن بقدر الله فإن ترتيب ونمط الإستخدام مختلفة بين النوعين وهو ما يجعل الإنسان إنساناً.

## صفة وحقيقة الجين:

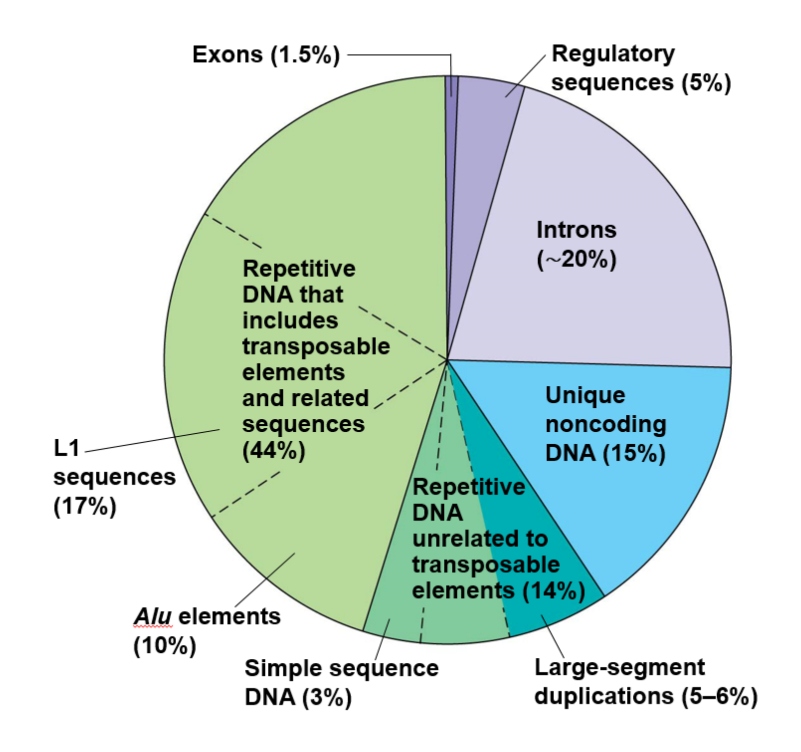
معظم الصفات في الكائنات الحية والحيوية عموماً عبارة عن صفات كمية، بمعني أنه يتحكم فيها عدد كبير من الجينات الغير محددة، تتفاعل تلك الجينات فيما بينها متأثرة بدرجة كبيرة بالظروف البيئية ، لذلك لا يمكن القول بسهولة بأن أي تغيير وراثي يتمثل في تتابعات القواعد، أنه سينتج عنه تغيير جيني، لأن كل جين له دور محدد، وأحياناً يشترك عدد من الجينات في دور وظيفي واحد. ما سبق من شرح، يشير إلي أن فرصة ظهور تغييرات في الصفات تنتج من خلال اخطاء عند التضاعف للحمض النووي «دي إن إيه» تكون ضئيلة.

الحمض النووي«دي إن إيه» كما سبق وأشرنا هو كتلة لزجة وخاملة، وهو الذي يحدد-بما يحتويه من شفرات-عمليات التصنيع بالخلية، تلك العمليات التي تتطلب النظم الإنزيمية مع جزيئات الخلية الحية الأخري، حيث أن دور

الحمض النووي هو تحديد إما تصنيع نسخ منه، أو تصنيع بروتينات. الجين عبارة عن قطعة من الحمض النووي، تترجم إلي بروتين معين، وغالباً كما يقول العلماء لا يوجد الجين في تتابع من القواعد النيتروجينية متصل علي الكروموسوم، وقد يعود ذلك إلي تاريخ الإنسان التطوري، بحيث أن التتابع من القواعد والذي يشفر لبروتين ما، يسمي «إكسون exon» وقد يتقاطع معها تتابعات دون تشفير-لا معني لها-تسمي «إنترونات introns» وهي كما يصفها بعض العلماء أنها أجزاء من الرطان (الكلام الذي ليس له فائدة)، ويعتبرها آخرون أنها خليط من الفتات-سقط المتاع-المتمثل في جينات أصبحت معطلة وجري التخلص منها علي مدي ملايين السنين. حتي الآن لم يتم تفسير الآلية التي تقوم بها الخلايا كي تقص الإنترونات-ترصف أو تشذب الإكسونات، حتي يتم ضمها معاً، وحذف الإنترونات، بحيث تحتوي الرسالة message علي شفرة تعبر عن بروتين معين. الأمر الذي يجعل الأمور صعبة ومعقدة، هو أنه غالباً ما تتداخل الإكسونات مع أجزاء مختلفة من تتابع من القواعد النيتروجينية المعينة، والتي قد لها دور في جينات مختلفة، هذا إضافة إلي أن أجزاء من تتابعات الشفرة التي يعبر عنها coding، قد تكون مدفونة-محشورة- داخل الإنترونات، مما جعل بعض علماء البيولوجيا الجزيئية يتوقفون عن إستخدام كلمات مثل «جين» و«إكسون» و«إنترون»، والإستعاضة عنهم بالتحدث فقط عن تتابع مشفر coding أو تتابع غير مشفرة non-coding.

كل جين من المفروض أنه فقرة واحدة من نص شريط دي إن إيه، ومن ثم يمكن قراءتها قراءة متصلة، لكن كما قد سبق وذكرنا انه لا يتم تخزينه في مكان واحد، وإذا قرأنا حروف الشفرة كما تقع علي الكروموسوم، فسوف نجد أجزاء أو تتابعات من شظايا fragments الإكسونات والتي تنفصل بإنترونات، ويبدو الأمر كما لو كان كل جزء إكسون ينتهي بمؤشر يقول «التكملة في صفحة أخري»، وهكذا، أي أن الجين الكامل يكون مصنوعاً من سلسلة من الإكسونات الغير

متصلة معاً، إلا إذا قرأت في النهاية بواسطة النظام التنفيذي والذي يترجمها إلي بروتينات. تلك التعقيدات في فهم حقيقة الجين بصورة واضحة، هي ما جعلت البعض يقول إن فهم وظيفة جين واحد، يحتاج في المتوسط إلي عمل عالم طوال عمره، ومن ثم فإن ٣٠ ألف جين أو أكثر في جينوم الإنسان، سوف يحتاج مئات الآلاف من العلماء. يختلف العلماء في تقدير عدد الجينات، حيث يقدرها البعض من العلماء بأن عددها ٢٠ ألف جين، وآخرون ٣٠ ألف جين، وآخرون يذكرون أن عددها أكثر من تلك التقديرات السابقة، ويرجع ذلك لوجود مناطق بالجينوم وهو الإنترونات والتي تتداخل مع مناطق الإكسونات شكل (٤٣).




**شكل (٤٣) يبين نسب مناطق وتوزيع تتابعات القواعد في «دي إن إيه»**

## الشفرة الثلاثية:

الفيزيائي المعروف «شرودنجر» كما يؤكد بعض العلماء. هو أول من أعلن مفترضاً عن وجود شيء أسماه- الشفرة الوراثية- حيث كتب قائلاً «إن هذه الكروموسومات-التي نراها بالميكروسكوب-هي التي تُحمل في نوع من النص الشفري، النمط الكامل لتنامي الفرد في المستقبل وكذلك وظيفته في المستقبل عند البلوغ». وخلال السنة الأخيرة من حياة شرودنجر، وبعد إكتشاف واطسون وكريك، أصبحت فكرة هذا العالم الفذ واقعاً، وبعد وفاته بوقت قصير تم فك لغز الشفرة الوراثية بصورة كاملة.

كان العلماء يعتقدون في السابق أن الجين الواحد ينتج عنه حمض نووي آر إن إيه رسول mRNA واحد، والذي يقوم بدوره بعد ترجمة ما يحمله من شفرة من إنتاج بروتين واحد. ولكن لما كان الجينوم البشري يحتوي علي عدد من الجينات نحو ٣٠ أو اكثر من ذلك العدد، أصبح هذا المفهوم لا يصلح بعد ذلك حيث يوجد بجسم الإنسان بروتينات يزيد عددها عما ينتج من ٣٠ ألف جين التي تشكل الجسم، بما يعني أن الجينات المفردة تلعب دوراً وتشترك في إنتاج العديد البروتينات، مما يعكس أن لها وظائف متعددة. مثال علي ذلك يتضح في أن الأليل (الجين المعيب المقابل لما في السليم) المسئول عن عن مرض أنيميا الخلايا المنجلية وجوده يعطي مناعة ضد الملاريا، وهذا سبب شيوعه في الأفارقة ذوي البشرة السوداء، حيث تنتشر الملاريا.

كل ثلاث قواعد نيتروجينية مرتبة في الجين ترمز إلي حمض أميني معين، مثال علي ذلك يرمز تتابع القواعد الآتية AGT إلي الحمض الأميني الميثيونين. هذا وقد يكون الجين الواحد قادراً علي التشفير لأكثر من نواع واحد من البروتين، هذا ومتوسط طول معظم الجينات حوالي ٣٠٠٠ قاعدة نيتروجينية، ويوجد من

الجينات ما هو أصغر من هذا الحجم او أكبر. وأكبر جين بشري هو جين «الديستروفين» حيث يبلغ طوله حوالي ٢.٤ مليون قاعدة، وموجود على كروموسوم إكس X ، هذا ولا يعرف العلماء وظيفة أكثر من ٥٠ من الجينات الموجودة. أما من حيث التشفير للبروتينات، والمعروف أن كل ثلاث قواعد في الجين تشفر لحمض أميني واحد، وحيث يوجد ٢٠ نوع حمض أميني في بروتينات الخلايا الحية، والتي تسمي متعدد الببتيدات بولي ببتيد polypeptide وهي سلاسل مصنوعة من هذه اللبنات (الأحماض الأمينية) العشرين. ورغم أن البروتين هو سلسلة من الأحماض الأمينية، إلا أن معظمها لا يبقي في صورة سلسلة مستقيمة-خطية-طويلة، حيث أن كل سلسلة تلتف في عقدة معقدة، والتي يتحدد شكلها بالضبط حسب ترتيب الأحماض الأمينية. هذا ولا يتغير شكل العقدة قط بالنسبة لأي تتابع بعينه من الأحماض الأمينية.

تتابع الأحماض الأمينية يعتمد بدوره علي الشفرات الموجودة علي طول محدد في «دي إن إيه» وذلك عن طريق وسيط من الحمض النووي آر إن إيه يسمي الرسول mRNA ، الذي يتكون من خلال قالب «دي إن إيه» وحسب الهدف، والذي يحدد ما يحمله الرسول mRNA من تتابع للقواعد، والتي تحمل أيضاً بجانب الإكسونات-الشفرات التي سوف تترجم-يحمل أيضاً إنترونات-تتابعات مهملة لا قيمة لها-لكن يحدث للحمض النووي الرسول mRNA في النواة-قبل خروجه للسيتوبلازم-عملية تسمي «تشذيب splicing» يتم خلالها التخلص غالباً مما يحمله الرسول mRNA من إنترونات، وبذلك يخرج كي يبدأ في ترجمة ما يحمله من شفرات بواسطة الريبوسومات. عملية التشذيب تلك قد تتم ذاتياً أو بواسطة إنزيمات تسمي «إنزيمات التشذيب من splicesomes، لذلك تعد الصورة التي عليها إلتفاف وتعقد البروتين الثلاثي الأبعاد هي ما يتحدد علي أساسه تتابع الشفرة في «دي إن إيه» ذات البعد الواحد شكل (٤٤) وشكل (٤٥). يساعد

في عملية بناء البروتينات الحامض النووي «آر إن إيه» الناقل حيث هو الذي يقوم بإحضار ما تتطلبه الشفرة من أحماض أمينية.

## التفاعلات الجينية البيئية :

لا شك أن البيئة تؤثر بشكل كبير علي فعل الجينات، وتبدو تلك العلاقة واضحة في صفة الطول في الإنسان، تلك الصفة التي يعتبرها العلماء صفة وراثية «طبيعية» بالدرجة الاولي. تتميز صفة الطول بأن نسبة الوراثة فيها أكبر من ٠.٩، مما يجعلها تتوسط أكثر الصفات المكتسبة جينياً epigenetic. يؤيد هذا الرأي- كما يقول العلماء-والدليل الواضح هو إكتشاف العلماء أن وراثة الطول في الأطفال بالتبني عند الميلاد تعتمد بقوة فقط علي طول الآباء البيولوجيين، من ناحية ثانية إختلف توزيع الطول في اليابان بين مجموعات ولدت بعد الحرب العالمية الثانية والذين كانوا قد ولدوا قبل الحرب. لكن وفي دراسة أخري، إستنتج الباحثون أن متوسط طول الفرد البالغ قد زاد تدريجياً خلال القرن العشرين، ويرجع ذلك لما يفترضه العلماء من التحسين في التغذية، ومن ثم يمكن تعليل فرق الطول في المجموعتين اليابانية (الذين ولدوا قبل الحرب والآخرون بعد الحرب) إلي تأثير البيئة، مثل التحسين في نوع الغذاء بعد الحرب، والذي عمل علي توفير المزيد من السعرات الحرارية والبروتين، وتلك المواد بدورها كان لها تأثير قوي إيجابي علي الطول النهائي للأفراد البالغة، لذا فإذا تعرض جميع الأفراد إلي بيئة واحدة، إذن فالمكان الذي يقع فيه الشخص في توزيع الطول في التعداد السكاني محدد جينياً.

أما من ناحية، فإذا كانت كمية الطعام أو العناصر الضرورية essential elements الاخري التي تتوفر-يتعرض لها-الافراد خلال مرحلة النمو أقل من الحد الأقصي، أو لو إختلفت إختلافاً كبيراً، فالنتيجة إذن أن البيئة سوف يكون لها

دوراً كبيراً في نسب الطول بين الأفراد، بمعني أن الجينات هي «المهيئة» أو العامل المحدد الاولي للطول النهائي، بشرط توفر العناصر الغذائية الكافية، بينما البيئة تشترك كعامل «مُعجِل». وحين يتوفر الحد الأقصي من التغذية، يكون الطول ظاهراً صفة جينية في الأساس، حيث تشير نسبته الوراثية٠.٩ ولذلك فإنه في تلك الحالة تعمل البيئة بكامل فعاليتها.

من ناحية أخري، فإنه إذا لم تكن البيئة (غذاء وفير وعوامل أخري مثل التعرض للشمس) في مستوي الحد الاقصي، سيكون للجينات «المهيئة» للبيئة دوراً واضحاً، من اجل ذلك فإن إدراك الطبيعة (الجينات) والتنشئة (البيئة) علي انهما عاملان متفاعلان وكذلك يساهمان مساهمة متبادلة ومستقلة، بل ومعقدة جداً، نسبة إلي الطول المكتسب، لكن ذلك التفسير يوفر بصورة كبيرة وتجيب علي الأسئلة والملاحظات التي تتم في الطبيعة، بمعني أنه توجد دلائل قوية تشير علي أن كل من الجينات والبيئة تساهمان بقوة في التكوين البنيوي/ القوامي للكائن الحي.

## بعض الأدلة من الأمراض التي تصيب الإنسان علي التفاعل الجيني البيئي:

### ١-مرض هنتنجتون:

يعتبر تطور مرض هنتنجتون Huntington disease (شكل نادر من العته demetia) أحد الادلة علي التفاعل بين الطبيعة (الجينات) والبيئة، وهو مرض ينجم عن جين شاذ في الكروموسوم ٤ وينتقل وراثياً، بمعني أن الأفراد الذين يولدوا وفيهم الجين الشاذ، سوف يتطور حتماً إلي المرض، ويتطور المرض فقط في الأفراد الذين يحملون النسخة الشاذة من الجين، بشرط أن يعيشوا فترة كافية (تبدأ من ٤٠ سنة، لكن يبدأ المرض في عمر الستينيات وهذا نادر) بما يمكن تفسيره لأسباب جينية وبيئية معاً، فبالرغم من تنوع ظهور المرض والذي يعتمد

علي طول الجزء الشاذ من الجين، وهو ما يفسر السبب الجيني، من الناحية الأخري، تتسم معظم الأمراض بأسباب متعددة ومتفاعلة وكذلك علي درجة من التعقيد.

**٢-إضطراب في نظم القلب:**

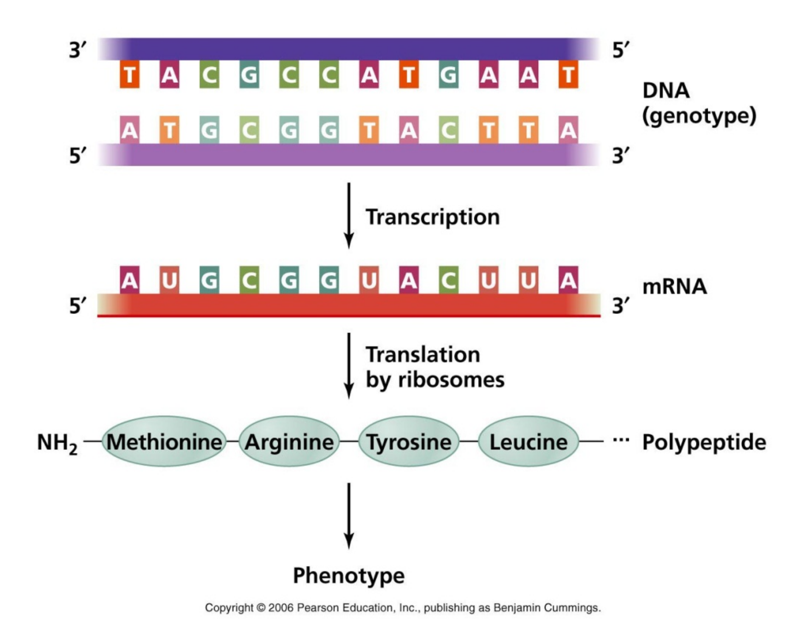
هذا المرض الذي يصيب البعض من الناس دليل قوي علي كيف يؤثر التنوع الجيني علي سهولة الإصابة بالمرض، وكذلك يوضح تأثيرالتفاعل الجيني والبيئي علي حدوث المرض. يوجد جين يسمي *SCN5A* يتحكم في إنتاج مكونات قنوات الصوديوم الموجودة في الغشاء الخلوي لكل خلية عضلية بالقلب. تفتح تلك القنوات وتغلق، بما يوفر إتصالاً مباشراً بين داخل الخلية مع البيئة الخارجية المحيطة بها. وحين تفتح تلك القنوات، يتحرك الصوديوم سريعاً إلى الداخل ناحية الخلية، هذه السرعة المفاجئة للصوديوم إلي الخلايا العضلية في القلب تتسبب في إنقباضه، ومن ثم ينتج «النبض» الذي يحدثه القلب.

إكتشف العلماء وجود تنوع في جين *SCN5A*أحد صور ذلك التنوع حدوث تغيير في نيوكليوتدة واحدة، مما ينتج عنها تغير في حمض أميني واحد (من مليار) وهو سيرين serine إلي تيروسين tyrosine ، يعمل هذا التغيير في الحمض الأميني إلي جعل قنوات الصوديوم تفتح بأسرع من المعتاد، مما يخل بالتناسق المألوف في خلايا القلب، والنتيجة هي حدوث إضطراب في نظم القلب، والذي بدوره يؤثر علي كفاءة ضخ القلب للدم. لذلك تتدهور وظيفة الضخ ويتوقف الدم عن الدوران، فيؤدي حتماً للموت. هذا الحدث في جين واحد من بين عدد الجينات في جينوم الإنسان (٣٠ ألف تقريباً) هو ما يهيء الإنسان للإصابة بإضطراب نظم القلب المميت. قد تزيد نسبة حدوث أن تصبح قنوات الصوديوم تالفة «خارج العمل» بسبب ظروف بيئية معينة، مثل تناول الأدوية المدرة للبول، حيث تعمل

تلك الأدوية علي خفض كمية البوتاسيوم من الدم، الامر الذي يؤدي بهؤلاء الأفراد حاملي جين *SCN5A* والذين يتناولون مثل تلك العلاجات أن يكونوا أكثر عرضة للإصابة بإضطراب في نظم القلب. من ناحية أخري، فإن الأفراد الذين لا يحملون جين *SCN5A*لكنهم يتناولون مدرات البول يصابون بإضطراب نظم القلب، إضافة إلي ذلك أنه ليس بالضرورة أن يصاب بهذا المرض كل الأفراد الذي لديهم قابلية جينية للإصابة بالمرض ويتناولون تلك الأدوية لفترة من الفترات، أي أن المرض يشترك في حدوثه عوامل متنوعة بعضها بيئي وبعضها جيني.

## جزيئات آر إن إيه التي لا تشفر:

يوجد أنواع من الحامض النووي «آر إن إيه» التي لا تشفر noncoding RNA منها ما يسمي «ريبوزيم ribozyme » مثل ribozyme ligase وهي تحفز التفاعلات الكيموحيوية، كشف العلماء في عام ١٩٨٠ عن دورها المحفز في التفاعلات الكيميائية، وأيضاً إفترضوا أن ما تحتويه بعض الجزيئات المعروفة مثل «أسيتيل كو إنزيم إيه acetyl-CoA وفيتامين ب١٢ Vit. B12» هذا وقد وجد أن كل منها تحتوي نيوكليوتيدة ضمن مكوناتهما، و نوع ثاني يسمي «آر إن إيه تيلوميراز telomerase RNA وهو ما يساعد بإمداد بقالب كي يمسك بالبروتينات في صورة معقد complex والنوع الثالث يسمي lncRNAs والتي تقوم بتنظيم عملية النسخ transcription عن طريق تجنيدها-إستغلال-إنزيمات تعمل علي تعديل الهيستون.

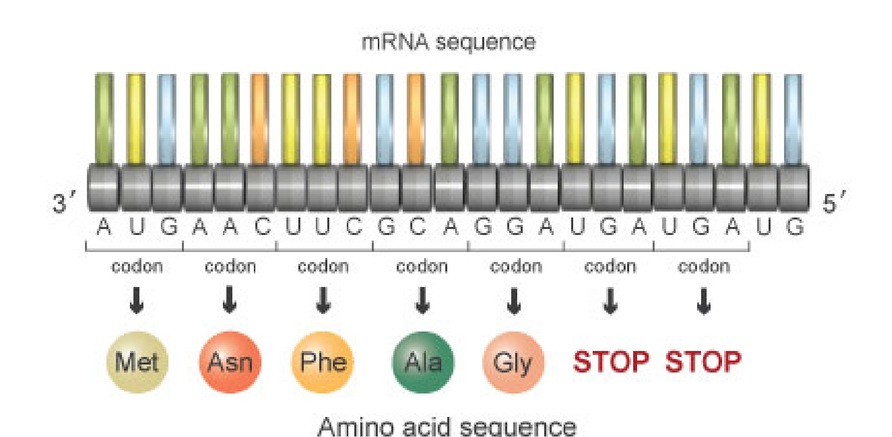



**شكل (٤٤) يبين تكوين الحامض النووي الرسول حاملاً الشفرات الثلاثية**

تحتوي خلايا جسم الإنسان علي الأقل ٥٠ ألف نوع مختلف من البروتين، كل بروتين له مهمة خاصة يقوم بها، فالنوع الأول يسمي «بروتينات تركيبية أو بنائية» مثل الكولاجين (تبني الشعر) والكيراتين (تبني الجلد)، والإلاستين (يبني الأربطة)، والنوع الثاني من البروتينات يسمي «بروتينات هرمونية» مثل الإنسولين، تلك البروتينات تقوم بعدة وظائف، منها نقل رسائل وتنظيم عمليات جسدية، وحماية الجسم مثل الأجسام المضادة في الجهاز المناعي، وكذلك الإنزيمات والتي تساعد في الهضم وتحفيز العمليات الحيوية.

المعروف أن كل جين يشفر-يحمل تعليمات-لتركيب إنزيم معين، ومن ثم فإنه بالإمكان إستنباط-بدقة كبيرة-الصيغة الكيميائية-لأي إنزيم من خلال ما هو

موجود في التعليمات المكتوبة بالشفرة الوراثية. وبالرغم من أنه بالإمكان ومن خلال الكشف عن الصيغة المشفرة للجين، معرفة الصيغة الكيماوية للإنزيم المناظر، إلا أن العلماء –حتي الآن– ما زالوا عاجزين علي تحديد الوظيفة البيولوجية للإنزيم من خلال صيغته.




**شكل (٤٥) يبين الشفرات الثلاثية علي الحمض النووي**

**آر إن إيه والحامض النووي الرسول**

يوجد جين يسمي «هيستون٤ H4» «Histone4» يكاد –كما يقول العلماء– متماثلاً في كل الكائنات الحية حقيقيات النواة، يصل طوله ٣٠٦ قاعدة (حرف)، وقد لا يشغل نفس العناوين في كل الأنواع. بالرغم من أن طوله في البقر ٣٠٦ قاعدة يكاد يكون متماثلاً في مثيله ٣٠٦ قاعدة في نبات البازلاء (البسلة)، ويختلفان في حرفين أو قاعدتين نيتروجينية فقط.

أكثر من ٩٠٪ من تتابعات علي شريط «دي إن إيه» يعتبر دون فائدة أو له

وظيفي دور معروف-لغو-أما الباقي وهو «١٠٪» فيؤدي القليل منها-أي من إجمالي ١٠٪- من جينات شغل الخلية الحقيقي، والجينات الأكثر منها تتحكم في الجينات التي هي بدورها تتحكم فيما تؤديه الجينات الأخري، أي أن ١٪ فقط من معلومات خلية الإنسان الوراثية هي التي تستخدم وتشفر لبروتينات. بدءاً من الكائنات وحيدة الخلية ومروراً في التدرج التطوري في الكائنات، فإن أعلي الكائنات رقياً ( الإنسان) نجد زيادة في عدد جينات التحكم. وعموماً فإن الإنسان يشترك مع بعض الكائنات وحيدة الخلية مثل الخميرة (تتبع الفطريات ومن حقيقيات النواة) في ٥١٪ من جيناتنا، ومع الرئيسيات مثل الشمبانزي في ٩٨٪ من الجينات.

و تعريف الجين من وجهة نظر أخري يقول «روبرت واينبرج» في تعريفه أن الجين يبدو كأرخبيل من مجموعة صغيرة من الجزر للمعلومات منثورة-مبعثرة- وسط بحر هائل من لا معني«الهراء»، ومن غير المعقول علي حد رأي العالم واينبرج، أن ننفق الزمن والمال للحصول علي بيانات ستفصح في النهاية عن قليل من المعلومات، أو لا شيء عن أمراض الإنسان وتناميه. والكثير من الهراء- اللغو-في الإمتدادت المتكررة علي «دي إن إيه DNA » والتي كما يقول العلماء هي من قاعدة الجوانين والسيتوزين، لم يعرف لها أي وظيفة حتي الآن، حيث أن أكثر نسبة لغو في«دي إن إيه DNA » موجودة في النوع البشري (٩٥٪)، وفي الدودة ٧٪ فقط، بينما في ذبابة الفاكهة ٥٪. ويفسر «دافيد بالتيمور» من معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، أن بعض من اللغو الموجود في«دي إن إيه DNA » هو بقايا من«دي إن إيه DNA » فيروسات تم دفنها في«دي إن إيه DNA » الخاص بالإنسان، من ملايين السنين، عند إصابتها له، وذلك لقدرتها علي إستنساخ حمضها النووي.

في التوائم المتطابقة، قد يختلفان في القواعد-الأحرف-بمقدرا قاعدة أو حرف في كل ألف قاعدة في «دي إن إيه»، بينما في الكائنات البدائية ومنها البكتريا، فإنه يوجد إختلاف في الأنواع الواحدة بحيث يقدر ب٢٥٠ لكل ألف قاعدة والتي

تفسر السلالات الكثيرة للبكتيريا في نفس النوع.

حسب إحصاءات الجينوم البشري، ولتقريب مفهوم الإختلاف الضئيل بين الأفراد، فإذا أخذت أنت وأحد أصدقائك في قراءة ما لديكما من تتابعات في القواعد النيتروجينية علي«دي إن إيه DNA » بمعدل حرف واحد كل ثانية، سوف يمضي زمن قدره ٨.٥ دقيقة حتي تصلا معاً إلي أول حرف إختلاف، بمعني آخر، لو تخيلنا أن جينوم كل فرد فينا هو كتاب، فإن لدي أي شخص وشخص آخر كتابان تقريباً شبه متقاربان ومتماثلان في الخط القصصي، وفي ترتيب الفصول، وفي الترقيم، لكن يمكن أن تجد مثلاً في صفحة مائة من أحد الأشخاص خطأ بسيط جداً (إختلاف) في حرف واحد.

السؤال هو لماذا تختلف خلايا الجسد عن بعضها-لا تتماثل إحداها الأخري-بالرغم من إحتوائها علي نفس الجينات؟، تكمن الإجابة في كون أن أنواع الخلايا المختلفة تقرأ -تعبر عن-مجموعة فرعية مختلفة من الجينات، في المقابل تهمل الباقي من الجينات الأخري-لا تعبر عنها، مثلاً في خلايا الكبد، لا يتم قراءة تلك الأجزاء علي شريط دي إن إيه والتي تتعلق بصورة خاصة ببناء أو التعبير عن خلايا الطحال، والعكس بالعكس. ويعتمد شكل الخلية وسلوكها علي أي من الجينات بالخلية هي التي تقرأ وتترجم إلي منتجاتها البروتينية. تلك العملية تعتمد علي المواد الكيميائية الموجودة بالخلية، بمعني أن الأمر الذي يعتمد في جزء منه علي أي من الجينات قد قرأت من قبل الخلية، كما يعتمد في الجزء الآخر علي الخلايا المجاورة. لذلك فعندما تنقسم خلية إلي خليتين، فإن تلك الخليتين لا تكونان بالضرورة مماثلة لبعضهما، لأنه مثلاً في البويضة الأصلية المخصبة، تتجمع مواد كيماوية معينة عند أحد طرفي الخلية، ومواد كيماوية أخري عند الطرف المقابل، وعندما تنقسم خلية مستقطبة هكذا، فإن الخليتين البنويتين (الإبنتين) تتلقيان مخصصات كيماوية مختلفة عن الأخري. وهذا يعني أنه وبتأثير تلك المواد

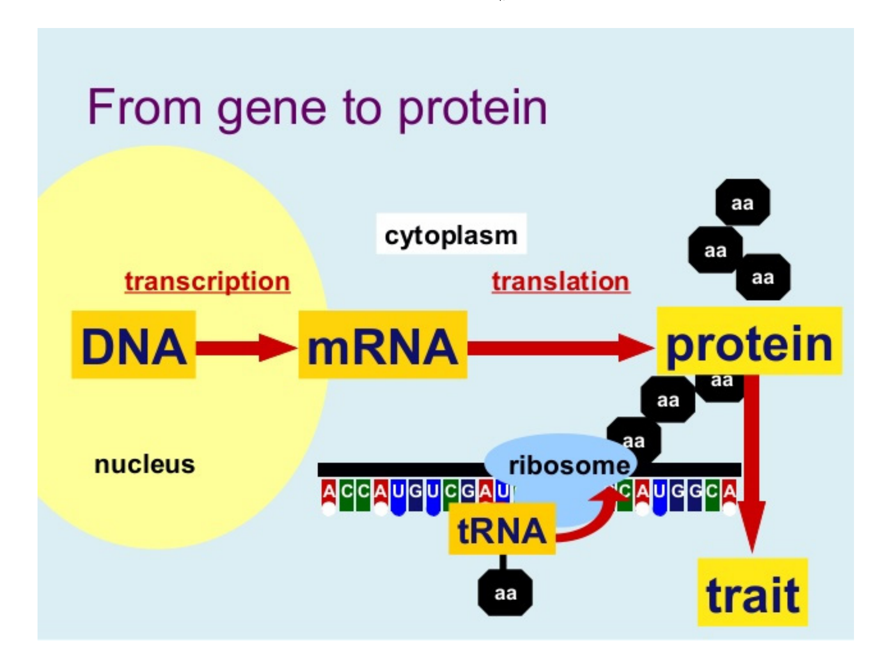
الكيماوية المختلفة، فإن الجينات سوف تقرأ مختلفة في الخليتين الإبنتين، مما يؤدي إلي إستمرار في التباين للصفات في الخلايـا. وهـذا يـؤثر أيضـاً عـلي الشـكل النهـائي للجسم كله، وكذلك حجم اطرافه، والوصلات التي بالمخ، وتوقيت أنماط سـلوكه، تلك كلها نتائج غير مباشرة للتفاعلات بين الأنواع المختلفة للخلايا. تلك العمليات التباينية تتم في تآزر في نوع من تصميم مركزي كبير.

فعل الجينات كما يفسره علماء الوراثة، من تأثير المظهـر phenotype حيـث أن «دي إن إيه DNA » له تاثيرات في الأجساد، وفي لون الشـعر، وفي لـون العيـون، وكذلك السلوك الخاص بالشخص، وباقي الخصـائص الأخـري، والتـي تسـمي «تأثيرات المظهر»، ودور«دي إن إيه DNA » في البداية هو تأثير موضعياً، وبعد ان تتم قراءته بواسطة RNA ومن ثم ترجمته إلي سلاسل مـن البـروتين والتـي بـدورها تؤثر في شكل الخلية وسلوكها. تلك هي إحدي الطريقتين التـي يمكـن بها قـراءة المعلومات الموجودة في«دي إن إيه DNA » ، أما الطريقـة الأخـري وهـي نسـخه ومضـاعفتة إلي شـرائط جديـد مـن«دي إن إيـه DNA » والتـي تسـمي الإنتقـال الرأسيvertical، ويتم فيها نقل المعلومات عبر الخـط الجرثـومي والتـي تصـنع الحيوانات المنوية أو البويضات، بمعني أنها تنتقل من جيل لآخـر وهكـذا، . أمـا الإنتقال الأفقي أو الجانبي horizontal، فيتم فيه نقل«دي إن إيه DNA » في خلايـا خط غير جرثومي (خلايا جسدية) مثل خلايا الكبد، وخلايا الجلـد، وتنتقـل عبـر RNA ومن ثم إلي بروتين، وتأثيرات مختلفة في النمو الجنيني، فتأثيرات لاحقـاً في شكل وسلوك البالغ.

## جين واحد لأكثر من بروتين واحد:

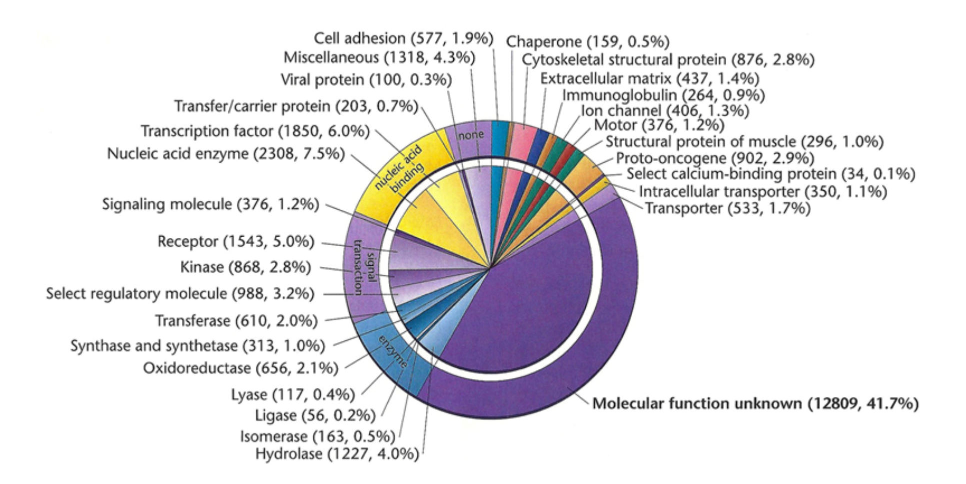
أصبح من الواضح أن المقولة التي كانت تشير إلي أن الجين الواحد يشفر فقط لبروتين واحد ليست صحيحة تمامًا، حيث ومع تقدم الأبحاث عن الجينات وفهم دورها الحقيقي، أصبح واضحاً أن الجين الواحـد قـد يحتـوي عـلي معادلـة لبنـاء

بروتينات عديدة، طبقاً لموضع الخلية التي تحتوي الجين من الجسم ومكان الجسم نفسه وعوامل بيئية أخري. فالجين يصنع رسالة، ويمكن لتلك الرسالة أن تتركب بعدة طرق مختلفة، حيث أن نتيجة ذلك يمكن لأحد الجينات صنع ثلاثة أو أربعة بروتينات، ثم يمكن حدوث تعديل لهذا البروتين. ولأن الإنسان به حوالي ٣٠ ألف جين، لكن به ٥٠ ألف أو يزيد من البروتينات، لذلك إذا اخذنا في الإعتبار حدوث تعديلات دقيقة أو صغيرة جداً في الجينات ،الأمر الذي ينتج عنه ملايين البرويتينات، هذا قد يفسر تفرد البشر في إمتلاكهم عدد من الجينات يزيد قليلاً بعض الكائنات الضعيفة مثل الذباب، في المقابل فإن الجين البشري لديه المقدرة والمعرفة عن كيفية تصنيع بروتينات-أكثر تعقيداً في تركيبها- يصل عددها إلي ضعف ما يستطيعة جينات ذبابة الفاكهة، لكن يقل عدد الجينات في الإنسان عن بعض الحيوانات الأخري شكل (٤٦) وشكل (٤٧).




**شكل (٤٦) يبين كيفية ترجمة الشفرات الوراثية إلي بروتينات التي يحملها الحامض mRNA**

**Function of human genes**




**شكل (٤٧) يبين الوظائف المختلفة لجينات الإنسان**

بعض الصفات الوراثية دائماً ما تورثان معاً، مثل لون العين أو الشعر، فإنه جيناتهما في الغالب يقعان علي نفس الكروموسوم، ويطلق عليهما أنهما «مرتبطان». والجينات المتقاربة علي نفس الكرموسوم، تورث معاً بتكرار مرتفع، بينما الجينات البعيدة- موقعاً-فإنها تورث معاً بتكرار منخفض، والسبب-كما يفسر العلماء-هو وجود ما يسمي «العبور» العشوائي، والعبور التبادلي، هذا هو الذي قد يحدث في أي مكان علي طول الكروموسوم، والذي كثيراً ما يحدث بين فردي أزواج الكرموسومات، بمعني أنها تتبادل قطعاً منها، ويمكن لهذه العملية أن تفصل جينين مرتبطين، حيث تترك جيناً علي الكرموسوم الأصلي وتنقل الجين الآخر إلي الكروموسوم الرفيق. ومن المعروف انه يحدث بين كل اثنين من الجينات عبور في ١٪ من الحالات في كل مليون قاعدة

تفصلهما مسافة وراثية قدرها واحد سنتيمورجان. لذلك فإن تقدير تكرار توريث الصفات سوياً يوفر مقياساً لما في الكروموسومات من مسافات تفصل الجينات ذات الصفات المختلفة علي الكروموسوم الواحد. والمعروف أن العبور التبادلي هو طريقة إعتيادية تحدث لتكوين وحدات جينية جديدة.

## تصوير الجينات خلال النسخ والترجمة :

تحدث عملية النسخ في صورة نبضات pulses أو تفجرات bursts، حيث أنه في البداية تقرأ ما يحتويه الجين من تتابعات نيوكليويتيدية، ثم ينسخ إلي حمض نووي رسول تمهيدي أو أولي (precursor mRNA (pre-mRNA، أو بمعني آخر صورة أولية من الكتابة تسمي «درافت draft »، جزيء آر إن إيه هذا pre-mRNA يحدث له نضوج متحولاً إلي حمض نووي رسول mRNA، بحيث يكون نسخة قريبة تركيبياً من pre-mRNA، وخلال عملية النضج تلك يحدث ما يسمي تحرير أو تشذيب، بحيث تحذف أجزاء-بعض مناطق-من pre-mRNAتسمي إنترونات، كما ذكر فريق البحث في تلك الدراسة التي أجراها باحثون من معهد Tianqiao and Chrissy Chen لعلوم الأعصاب في كالتك Caltech. قام فريق البحث بتعليم labeling الإنترونات التي توجد وتنتج في مرحلة النسخ الأولية pre-mRNA، معطية بذلك صورة عما كانت عليه الخلية وتفعله في لحظة غاية في الدقة من التعبير الجيني. إستخدم الباحثون طريقة جديدة تسمي «سيك فيش seqFISH يتم فيها تعليم كل إنترون علي حده بشفرة فريدة «باركود» بالفلوريسنتين، بما يسمح للباحثون من مشاهدتها بإستخدام الميكروسكوب، وأيضاً تتبع جميع الإنترونات، بما يعكس أي من الجينات في اللحظة الحالية تعمل turned on في الخلايا المنفردة، وكذلك بما يسمح لهم من قياس قوة التعبير الجيني لتلك الجينات، ومكانها أيضاً. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «الخلية Cell » ٧ يونيو ٢٠١٨. خلص الباحثون إلي أن ١٠.٤٢١ من الإنترونات، وبالتالي

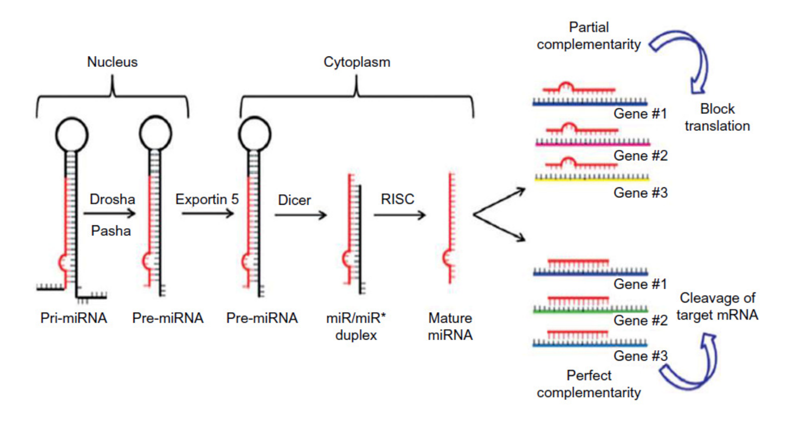
فإن ١٠.٤٢١ جين يمكن تصويرهم في اللحظة الحالية التي يشاهدها الباحثون. في الدراسات السابقة، قام الباحثون بتعليم mRNA نفسه بما يعطي مقياساً للكيفية التي يتغير بها التعبير الجيني خلال ساعات عديدة علي مراحل وكلما تطور وتكون mRNA. في تلك الدراسة وعن طريق ملاحظة ومشاهدة الإنترونات أمكن للباحثون من أن يختبروا، ولأول مرة ما يسمي «بعمليات النسخ الخام nascent transcriptomes » والتخليق المتجدد للعبير الجيني، بما سوف يؤدي إلي إكتشاف ما يسمي النسخ الجيني المتذبذب كلياً عبر العديد من الجينات، وعلي مقياس زمني محدد تسمي Surprinsngly short خلال ساعتين، مقارنة بالوقت الطويل التي كانت الخلية تستغرقه في عملية الإنقسام أو حين تضاعف من نفسها، وهو ما كان يستغرق ما بين ٢١-٢٤ ساعة، بما يعني أنه في الدورة الواحدة كل ساعتين يحدث إنفجار عند تحويل العديد من جينات الخلية للعمل أو الإغلاق.

يوجد العديد من الأسباب التي تؤدي بالخلية لظاهرة التذبذب في أنها لم يتم مشاهدتها من قبل، أولاً إعتبار فترة ساعتين تذبذب ليست متزامنة في الخلايا المختلفة، لأن التقلبات fluctioation تتوسط بطرق تحتاج لخلايا عديدة، وثانياً لأن الدقة الكبيرة التي عليها تقنية seqFISH تسمح للباحثين بملاحظة التقلبات البيولوجية في وقتها ووقتها real time، مقارنة بالتقنية الصوتية. أخيراً فإن ساعتين التذبذب two-hour oscillation تعتبر غامضة أو مشوشة عند قياس الحمض النووي الرسول mRNA ، فضلاً عن قياس الإنترونات، وذلك لأنه عند قياس الاحماض النووية الرسول مدة أوالفترة الزمنية لوجودها في خلايا الثدييات طويلة وهي من ٣-٤ ساعات، إضافة إلي أن الأنترونات تبقي حيث يتموضع-في مكان- الجين فيزيائياً، بما يسمح لرؤية دقيقة لمواقع الجينات في الكروموسومات وخلال جزيء دي إن إيه الملتف والطويل في النواة. هذا وإستطاع الباحثون من إكتشاف أيضاً أن معظم الجينات الفعالة والنشطة والتي تشفر للبروتينات بالخلية تتموضع

علي سطح الكرموسومات، وليست مدفونة داخله كما كان يعتقد. يمكن تطبيق تلك التقنية علي أي نسيج خلوي، ومن ثم ومن خلال اطلس الخلايا البشرية، بالإمكان التعرف علي جميع خلايا الإنسان عن طريق Intron seqFISH وكذلك بإمكان الباحثون بالتعرف علي ما سوف تعمله الخلايا قادماً، إضافة إلي أن تلك التقنية تعطي رؤية وصورة واضحة عن تركيب الكرموسومات في نفس الخلايا.

## آلية عمل الجين:

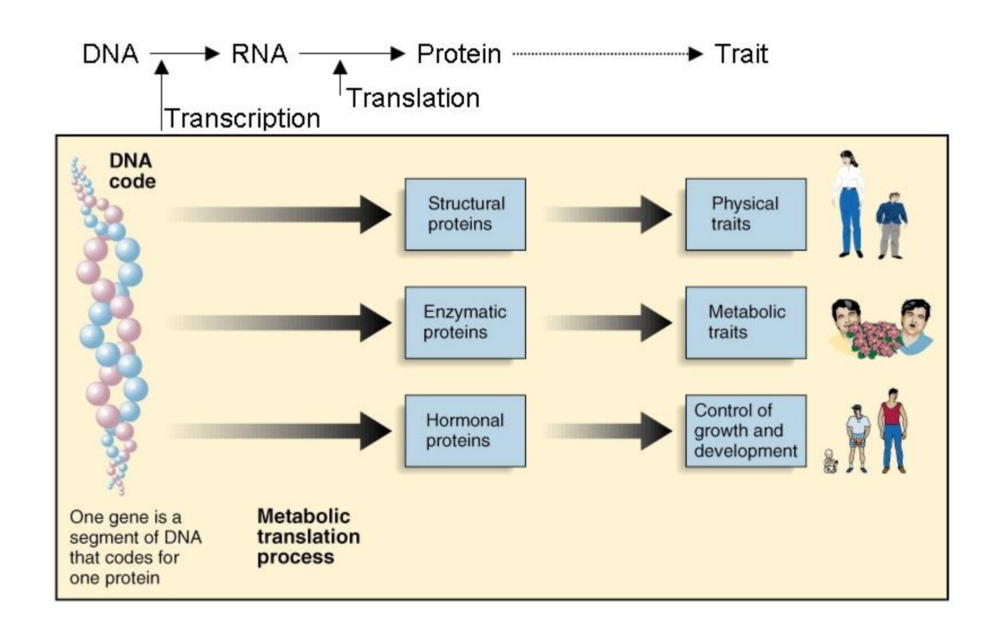
لما كانت المحتوي الجيني في «دي إن إيه» أي كائن متشابهة في جميع خلايا هذا الكائن، فالسؤال لماذا يوجد تنوع في الخلايا مثلاً في الإنسان يوجد خلايا كبد وخلايا خاصة بالعين وخلايا خاصة بالعظام وهكذا. يقول العلماء أن السبب في ذلك هي عملية تسمي «إسكات أو صمت الجينات gene silencing» بمعني انه في خلايا الكبد يحدث تسكين أو تعطيل لباقي جينات الخاصة بالخلايا الأخري، وتفعيل جينات خلايا الكبد فقط، ويتكرر ذلك لباقي الخلايا. ويرجع العلماء العامل الذي يقوم بتلك العملية في صمت الجينات هو حمض نووي «آر إن إيه» صغير يسمي microRNAs شكل (٤٨).




شكل (٤٨) يبين دور آر إن إيه الصغير (ميكرو) في إسكات الجينات كي تعمل فقط جينات محددة

أي جين يعمل في عشيرة population أوتجمع الجينات التي تشكل بيئة العمل له، ولا يقتصر الأمر علي التجمع المؤقت الذي يتفق أن يتجمع معاً (الجين والعشيرة من جينات بيئة العمل) في خلايا أي جسد فرد بعينه، وإنما هي علي الأقل توجد في الأنواع التي تتكاثر جنسياً، تمثل مجموع كل الجينات «مستودع» في مجموعة الأفراد المتزاوجين. إضافة إلي أن نسخة معينة من أحد الجينات التي لها حياة طويلة مستمرة عبر الأجيال، ليس لها تركيباً فيزيائياً فقط، وإنما أيضاً يحمل معلومات نصية محفوظة «أرشيفية» والتي يستمر نسخها عبر الأجيال. لذلك يعمل الجين بنجاح، وبصورة جيدة إذا ما وجد بيئة تهيء له الجينات الأخري التي تقوم بالعمل معه في تناغم وإنسجام وتآزر للعمل في الظروف المناسبة، والتي تتمثل في أفضل صورها المباشرة ويمكن رؤيتها في حالة المسارات البيوكيميائية biochemical pathways .

المعروف أن المسارات البيوكيماوية هي تتابع عمليات كيميائية يتمثل نشاطها في أوعبارة عن مراحل متتالية في عملية في الخلية لها فائدة مثل تكوين جزيئات الطاقة أو تكوين مادة هامة. وحيث ان كل خطوة تحتاج إلي إنزيم واحد، وإنزيمات أخري في الخطوات المختلفة في المسار الكيماوي، أحياناً يكون هناك مساران بديلان أو أكثر لنفس الغاية أو الهدف المفيد، وبالرغم من أن المسارين ينتهيان إلي نفس النتيجة المفيدة، فإنه عادة لهما نقطتا إبتداء مختلفتان، وأيضاً لهما مراحل توسطية مختلفة والتي تؤدي إلي تلك نفس النتيجة، وأي من هذان المسارين البديلين يقوم بالمهمة، بقطع النظر من منهما هو الذي يتم إستخدامه، لكن المهم تجنب عمل المسارين في نفس الوقت، حيث تكون نتيجته إضطراب وإنعدام الكفاءة شكل (٤٩).




شكل (٤٩) يبين أن جين واحد يشفر لبروتين واحد وقد يكون لكل بروتين دور مختلف

لتقريب مفهوم عمل المسارين البيوكيماويين، يفترض «ريتشارد دوكينز» أن المسار «١» يحتاج تتال سلسلة من الإنزيمات «أ١» و«ب١» و«ج١» حتي يمكن تركيب المادة الكيميائية المطلوبة «د»، بينما يحتاج المسار «٢» إلي الإنزيمات «أ٢» و«ب٢» و«ج٢» كي يصل لنفس المنتج النهائي من المادة الكيميائية «د». ولما كان كل إنزيم يصنعه جين معين، فإنه الإختيار بين المسارين لا يأتي من خلال تخطيط مسبق، لكنه يأتي ببساطة من ان كل جين يتم إنتخابه بفضل توافقه وإنسجامه مع الجينات، لذا لو كانت الجينات المجموع بالخلية غنية من قبل بجينات من نوع «ب١» و«ج١» فإن هذا يهيء مناخاً يكون فيه جين «أ١» بصورة

أكثر من الجين «أ٢»، وبالعكس إذا كان المناخ والمناخ غنياً من قبل بالجينات من النوع «ب٢» و«ج٢» فإن هذا يقيم مناخاً يحبذ فيه جين «أ٢» بدلاً من الجين «أ١».

لمزيد من التوضيح، لنأخذ مثلاً صفة «لون العين» كمثل، فيقـول العلمـاء أنـه لا يمكن أن تكون تلك الصفة سببها جين واحد، حيث أن مجـرد توليـد صـبغات لـون القزحية في أعيننا هو نتاج تعاون بين العديد من البروتينات، والتي يتم تحديد تركيـب كل بروتين منهم من قبل تتابعات مختلفة للقواعد علي الحمض النووي (والتي تمثـل الجينات). تلك البروتينات تحتاج هي بـدورها إلي تتابعـات مـن القواعـد مـن هـذه الجينات معاً، وتتطلب البروتينات مزيداً من الجينات لتكوينها، وهكذا.

هذا إضافة إلى أن الجينات وحسب توصيف العالم «مات ريدلي» تعتبـر في حـد ذاتها مجتمعات صغيرة عنيدة، تتمخض عن رسائل تنبؤيـة قاطعـة حتميـة، لكنهـا وبسبب الطريقة التـي تفـتح وتغلـق بهـا محـرك الجينـات كإسـتجابة للتعليمـات الخارجية، فإن الجينات تكـون بعيـدة كـل البعـد عـن أن تكـون كيانـات ثابتـة في أعمالهـا (بمـا يخـالف تصـور الطبعـة الزرقـاء blue print لهـا، بـل هـي أدوات لإستخلاص المعلومات من البيئة. فكل دقيقة وكل ثانية يتم فيها التعبير عن نمـط الجينات في تغيراتك الذهنية سواء بإستجابات مباشرة أو غيـر مباشـرة للأحـداث التي تقع خارج الجسم، بمعني ان الجينات هي ميكانيزمات-آليات-الخبرة. ممـا يدل علي منطق هذا الكلام، أننا إذا طبقنا حرفياً وصفة معينـة مـذكورة مـثلاً لعمـل كعكة في كتاب للطبخ، فسوف نحصل علي كعكة من الفرن، ولكننـا لا نسـتطيع في ذلك الوقت تحويل هذه الكعكة إلي مكوناتها الأساسية، أو حتي القـول عـن أحـد مكونات الكعكة يتعلق بالكلمة الأولي التي ذكرت في الوصفة، أو يتعلـق بالكلمـة الثانية في الوصفة.

## الجينات وصفة لسياق وليست طبعة زرقاء:

تقوم الجينات أو تمارس تأثيرات «كمية» والطفرات تعمل علي التغيير في كمية تلك التأثيرات التي تحدثها الجينات، ولتقريب ذلك المعني، فإنه عندما نقوم بتغيير درجة الحرارة من ٣٥٠-٤٥٠ درجة مئوية، فإن الفطائر عندما يتم خبزها حسب الوصفة ذات الحرارة الاعلي، ستكون مختلفة عن تلك التي تعرضت للحرارة الأقل، ليس فقط في جزء منها، وإنما في كل مادتها.

بإمكاننا أن نشير في الطبعة أو المخطط الأزرق blue orint، إلي خط أو رسم في هذا المخطط ليشير إلي جزء معين في المبني. والطبعة الزرقاء هي مخطط أو رسم للشيء الحقيقي بمقياس مصغر من بعدين إثنين، لذا يسهل في حالتها حملها في حافظة اوراق وكذلك يسهل التعديل فيها أثناء العمل إذا تطلب الامر. وهذا النموذج يشبه حسب رؤية بعض العلماء لما هو عليه «دي إن إيه» في الإنسان، لكن علماء آخرين قد إستنتجوا من خلال دراساتهم علي«دي إن إيه» أنه ليس مخطط أزرق، وإنما هو «وصفة لسياق» بحيث يمكن النظر إليه كمجموعة من التعليمات لتنفيذها حسب السياق، تماماً مثلما تكون الكلمات في الوصفة عندم تؤخذ معاً، بمثابة مجموعة من التعليمات لتنفيذ سياق. وعند مقارنة المخطط أو الطبعة الزرقاء بالوصفة، فإن السياق في الطبعة يكون قابلاً للإنعكاس، أي أنه ومن خلال قياس أبعاد المزل، يمكن لمهندس أن يرسم مخطط أزرق لتصغير أبعاد والصورة التي بني عليها المنزل وكذلك مع أي تعديل يحدث فيه. لذلك، لو كانت الجينات طبعة زرقاء لما هو عليه الجسد البالغ، لكان الأمر بمثل ما سبق للمنزل، وكان من السهل أن نتخيل أن أي خاصية قد إكتسبها الجسم في خلال حياته سيتم ترجمتها بأمانة إلي شفرة وراثية ومن ثم تمر عبر الأجيال، ولكن وعلي سبيل المثال، فإن الحداد لا يستطيع أن يرث عضلات والده-المكتسبة-وسبب ذلك أن الجينات ليست طبعة زرقاء وإنما هي وصفة لسياق يتأثر بالعامل البيئي

بشكل كبير. مثلاً يؤثر التدخين بصورة كبيرة في حدوث سرطان الرئـة، حيـث أنـه أحد العوامل المسببة في نسبة كبيرة من بين المدخنين، فإذا كان أحد الأفراد يدخن علبة سجائر واحدة في اليوم، فإنـه بـذلك سـوف يكـون معرضـاً لخطـر الإصـابة بسرطان الرئة بمعـدل ١٠ مـرات أكبـر مـن الأفـراد الغيـر مـدخنين. لكـن لـيس بالضرورة كما يقول بعض العلماء أن تدخين علبة سجائر في اليوم يسبب السرطان في الرئـة، فقـط ١٠٪ مـن المـدخنين هـم مـن يصـابون بالسـرطان، لكـن هـؤلاء المدخنين قد يصابون بأمراض أخري مثل أمـراض القلـب. في المقابـل، فإنـه إذا توقف جميع السكان عن التدخين، سوف تتواجد عوامـل أخـري مسـببة لسـرطان الرئة، مثل غاز الرادون وغيره من المسرطنات.

للتأكيد أيضاً علي ما سبق من شرح، فإن نتائج الأبحاث تشـير عـلى أن ٥٪ مـن النساء المصابات بسرطان الثدي، يعود إلي جين موروث ومعطل عن كبـت الـورم السرطاني، بالرغم من أنه ليس كل مـن يحمـل جـين سـرطان الثـدي مـن النسـاء بالضرورة يصابون بـالمرض، بمعنـي أن للعوامـل الأخـري دوراً في ذلـك. تلـك العوامل والتي يمكن تجنبها، تشمل هرمـون الأسـتروجين الطبيعـي أو المصـنع، حيث أنه كلما زادت كميته يعرض المرأة لفرصة حدوث سرطان الثدي، وكـذلك مخـاطر أخـري، مثـل مكـان العمـل، والملوثـات الغذائيـة والأدويـة والمـواد الكيميائية، والبيئة المعيشية من هواء ملوث وإشعاعات، ومن ثم فإنه عنـد تجنـب تلك العوامل المسببة يمكن تجنب حدوث السرطان.

الطفرات تقوم بتغيير كمية ما تمارسه الجينات من تأثيرات، حيث أنـه وبتغييـر درجة الحرارة لأنه وكما يصف بعض العلماء أن الجينات في كونها تعمل في سـبيل إنتشارها الخاص بها عبر الأجيال-كيانات أنانية-في مستوع جينات النـوع وذلـك من خلال التآزر والتعاون مع الجينات الأخري، ولكن لما كانت بيئة جـين معـين

في نفس مستودع الجينات، فإن الجينات تشجع أو تُنتقي عندما تحسن التعاون مع الجينات الأخري في نفس مستودع الجينات. وتكون نتيجة هذا أن تتطور الأجساد في تكامل وهدف واحد. ويعتبر مصطلح «الجين الأناني» والذي أطلقه «ريتشارد دواكينز»، وذلك لأن الجين حسب وصفه، يتمكن وينجح في تميز نفسه عبر الأجيال، حيث يعمل الجين علي جعل الناس يحبون أطفاهم بشكل أناني أكثر من غيرهم وبذلك تمر جينات هؤلاء الناس وتتوارث صفاتهم في جيناتهم، حيث ان سلوك الجينات هذا سوف يساعد في إتجاه زيادة عددها في الجمعية الجينية. ولأن الجينات من صفاتها أيضاً أنها تنتقل عبر الأجيال دون أن تندمج مع جينات أخري ومن ثم لا تفقد هويتها، كما انها أيضاً لا تهرم، حيث تظل ملايين السنين عن طريق تناسخها-تضاعفها-في صورة نسخ متطابقة، ومن ثم تتنافس مع أليلاتها-خصومها-علي موقع علي كروموسوم الأجيال المستقبلية، وبالتالي هي أنانية لأنها تعزز فرصة بقاءها علي حساب أليلاتها، وبمعني آخر وهو أن الأجساد الحية هي آلات قد برمجتها الجينات التي بالفعل نجحت في البقاء من خلال التوارث عبر الأسلاف في ظل حسابات التكلفة للخسائر والأرباح.

## الجينات المساعدة أو المحفزة:

إكتشف العلماء بعض الجينات، تسمي «عوامل النسخ» وأساس وظيفتها هو العمل علي «تنشيط الجينات الأخري»، هذا ويؤدي عامل النسخ هذا عمله من خلال إلتصاقه بمنطقة تسمي «المحرك» في «دي إن إيه» وفي الإنسان تتكون المحركات من حوالي ٥ تتابعات منفصلة من شفرة«دي إن إيه» ، وعادة تكون في موقع عكس إتجاه الجين نفسه، وأحياناً تكون في الإتجاه نفسه. ويجذب كل من هذه السلاسل عامل نسخ مختلفاً، يقوم بتنشيط أو تثبيط نسخ الجين، هذا ولا يمكن أن تنشط معظم الجينات إذ لم تحصل محركاتها علي عوامل النسخ، وكل عامل من عوامل النسخ يعتبر في حدود ذاته منتجاً لجين آخر في مكان ما بالجينوم.

لذلك فإن وظيفة العديد من الجينات هي المساعدة في تنشيط او تثبيط الجينات الأخري، كما تعتمد عملية التنشيط أو التثبيط التي تحدث للجين علي حساسية المحرك الخاص لهذا الجين. فإذا حدث بالمحرك ان قام بتغيير أو تبديل في السلسلة ، فإن عوامل النسخ بدورها سوف تجد الجينات بسهولة، وقد يصبح الجين بذلك أكثر نشاطاً، وقد يكون أقل نشاطاً في حالة أن تسبب التغيير علي إستحثاث المحركات علي أن تثبط عوامل النسخ بصورة أكثر من ان تنشطها، ويعتبر بعض العلماء أن المحركات تعمل مثل الترموستات أكثر من كونها مفاتيح، حيث أنه في تلك المحركات يتوقع العلماء أن وجودها هي أكثر التغييرات في سلم التطور للكائنات عموماً.

## برنامج جيني يحدد هوية الخلايا يحددها :

في دراسة جديدة أثبت فيها باحثون من Biozentrum في جامعة بازل Basel أن الخلايا تغير مساراتها خلال عمليات تطورها ونضوجها، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «العلوم Science » ٢٦ إبريل ٢٠١٨. ولأن خلية واحدة هي أصل كل خلية، تلك الخلية هي البويضة المخصبة، لكن بالرغم من الأصل الواحد للخلايا إلا أنه خلال نموها وتطورها ونضوجها تتخصص الخلايا، فمنها ما يكون خلايا دم، وخلايا عصبية وخلايا قلب وغيرها، يرجع تخصص الخلايا هذا إلي إتباع أسلافها برنامج جيني، هذا البرنامج هو الذي يحدد هوية الخلية identity وكذلك خصائصها ووظيفتها.

في تلك الدراسة قام فريق البحث بعزل ما يقرب من ٤٠ ألف خلية من ٢٥ نوع مختلف، هي ما تكون أحد انواع الاسماك يسمي Zebrafish وتم جمع الخلايا خلال ٩ ساعات، وذلك من اجل دراسة عملية تطور ونضوج تلك الخلايا. قام الباحثون بفحص الحمض النووي «آر إن إيه RNA » وهو نسخة بها المادة الجينية

والتـي تفيـد وتـدل عـلي أي الجينـات نشـيطة وتعمـل، ومـن ثـم تحـدد وظيفـة وخصائص الخلية. ولدراسة تتابعات القواعد في«آر إن إيه RNA » إسـتطاع فريـق البحث من تطوير برنامج كمبيوتر سوفت جديد يسمي URD للمسـاعدة في عمـل مقارنات بين نتائج والمعلومات التي حصلوا عليها لكافة الخلايا محل الدراسـة، ومن خلال تلك التكنولوجيا الجديدة، إستطاع الباحثون ولأول مرة من إعادة بناء reconstruct شجرة علاقات التي تتعلق بتطور ونضوج الخلايا وتخصصها لكـل خلية بمفردها، ومن ثم تم عمل خريطة توضح أصل ومنشأ التطور في الخلية بـدءاً من مرحلة الجنين المبكرة. أوضحت النتائج التي حصل عليهـا فريـق البحـث أن البرنامج الجيني أو المسار التـي تتبعـه الخلايـا والموجـود في وتحـدده تتابعـات القواعد في الجينوم، هو الذي يحدد طريقة نضجها وكذلك مستقبلها الـوظيفي أي هويتها، واضاف الباحثون ان البيئة تعمل عن طريق إشارات تؤثر بقـوة في تحديـد هوية الخلية، للدرجة التي تمكنها بالتآزر مع ما هو مكتوب في المسار الجيني مـن تغيير المسار المكتوب للخلية، وبذلك تغير من هويتها، الأمر الذي سـوف يـؤدي إلي إستغلال الباحثون لتلك النتائج من اجل التحكم في الظروف البيئيـة أثنـاء نمـو وتطور الخلايا لتغيير هويتها والإستفادة منها.

## دراسة جديدة عن التعاون بين الجينات لسلامة الخلايا :

قام باحثون يقودهم البروفيسـور شـارلز بـوني Charles Boone مـن جامعـة تورنتو بدراسة عن تعاون الجينات مـع بعضـها فيمـا يسـمي «جينجـا jenga » في صورة ثلاثيات من الجينات ودورها في فسيولوجيا الخلية من أجـل الحفـاظ عـلي سلامة الخلايا. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «العلوم Science » ١٩ إبريل ٢٠١٨. في تلك الدراسة قام فريق البحث بتطبيق فكرة الدراسـة عـلي خلايـا فطـر الخميرة، نظراً لأن الجينوم في الخميرة معـروف ويحتـوي عـلي سـتة آلاف جـين، وبيانتهـا موجـودة في بنـوك المعلومـات الجينيـة العالميـة. وعـن طريـق دراسـة

الإحتماليات (٣٦ بليون إحتمال) في صورة تعاون ثلاثة من الجينيات (ثلاثية trigenic combinations ) ، ومن خلال النتائج، إكتشف الباحثون حدوث تفاعلات سواء في صورة ثنائيات الجينات أو ثلاثيات الجينات، والتي تحدث أساساً في الجينات التي تقوم بوظائف معينة أي التي تشفر لأجزاء ولها أو تنتمي أي واحدة في لنفس الآلة الجزيئية وفي نفس الجزء الخلية، علي سبيل المثال، إكتشف فريق البحث تفاعل خلال تعاون ثلاثيات الجينات والتي لها نفس المشاركة أيضاً بين الجينات التي ليس لها وظيفة، لكنها في الوقت نفسه تشارك في عمليات حيوية مختلفة بالخلية. التعاون بين الجينات في صورته الثلاثية تلك قد تفسر السر في أن واحد علي عشرة من إجمالي ستة آلاف جين في الخميرة هي الضرورية لحياة الخلية، تلك النتيجة سوف تنطبق أيضاً علي الكائنات الاكثر تعقيداً مثل الإنسان، الأمر الذي سوف يفسر بشكل اكبر آلية عمل الجينات وتعاونها معاً ويكشف أيضاً النقاب عن مستقبل هذا الشكل من التعاون والذي قد يؤدي للحالة لأسوأ في الخلايا ومن ثم تسبب الامراض، بما قد يجعل الباحثون يعملون علي تجنب ذلك.

## قياس قوة التعبير الجيني:

باحثون من UCLA أجروا دراسة تناولت قياس قوة أو شدة التعبير الجيني في الخلية، ونشرت نتائجها في مجلة Nature Communications مارس ٢٠١٨. لما كان التتابع الجيني واحد في الخلايا المختلفة (الكبد، المخ، القلب،.... إلخ) لنفس الشخص، إذن لماذا تختلف قوة التعبير الجيني؟. المعروف أن المعلومات الوراثية والمتمثلة في تتابعات القواعد في دي إن إيه علي الجينوم، لكن تبقي مهمة عمل وقراءة تلك المعلومات وترجمتها إلي بروتينات علي عاتق آر إن إيه، لذا فإنه عند فحص جزيئات آر إن إيه والموجودة فقط في كميات ضئيلة traces توحي

بالإعتقاد أن الجينات المماثلة تكون غير نشطة بالمرة، إلا إذا حدث وأن تسرب dropouts تلك الشذرات الضئيلة يمكنها أن تعكس صورة غير صحيحة عن الإختلافات الحقيقية بين التعبير الجيني للخلايا المختلفة.

قام فريق البحث بتصميم برنامج تحليل إحصائي يتناول تتابعات القواعد فيما يتسرب من جزيء آر إن إيه عن طريق إستخدام أداة فعالة ودقيقة تسمي scImpute وذلك من أجل تقدير أي الجينات بالخلية هو الاكثر حدوثاً، وإعتماداً علي دراسة جميع الخلايا بمفردها، حيث تستخدم scImpute المعلومات من الخلايا المشابهة من أجل التخمين المدروس وقياس أي من مستويات الجين يلزم للتعبير الجيني. مميزات scImpute هي المرونة وكذلك الشمولية، حيث تعمل تلك الأداة بدقة عالية، كما تعطي أدلة تجريبية عن مستويات التعبير الجيني الحقيقية في ٩٠٪ من الجينات، وأيضاً للجينات التي لا تشفر بالمرة.

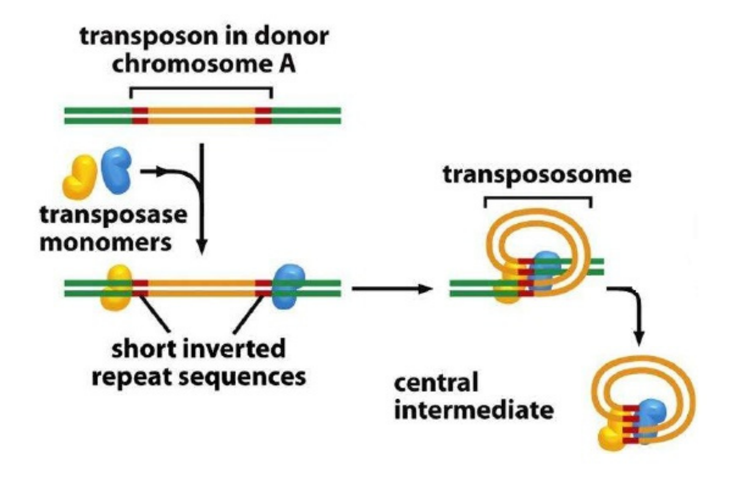
## الجينات الكاذبة:

يطلق العلماء وصف مصطلح «الجينات الكاذبة» علي الجينات التي كانت تعمل في أسلاف الإنسان، والتي من ضمنها جين مسئول عن تكوين عضلات الفك بصورة شديدة التعبير، كما في القردة العليا والتي تسمي MYH16 وقد توقف عمل هذا الجين في الإنسان-صامت-وأيضاً الجينات المسئولة عن قوة حاسة الشم، بالإضافة إلي الجينات المسئولة عن مناعة الإنسان ضد بعض الأمراض، ونري تلك الجينات فعالة في الرئيسيات مثل مرض الزهايمر والملاريا.

## الجينات القافزة «ترانسبوزون» Transposons

الجينات القافزة وتسمي أيضاً بالعناصر المتنقلة transposable elements (TEs)، إكتشفتها «بربارة مكلنتوك» ونالت علي ذلك جائزة نوبل في العام ١٩٨٣ هي جينات موضوعة علي كرموسوم ما في «دي إن إيه» ويمكنها التحرك إلي مواقع

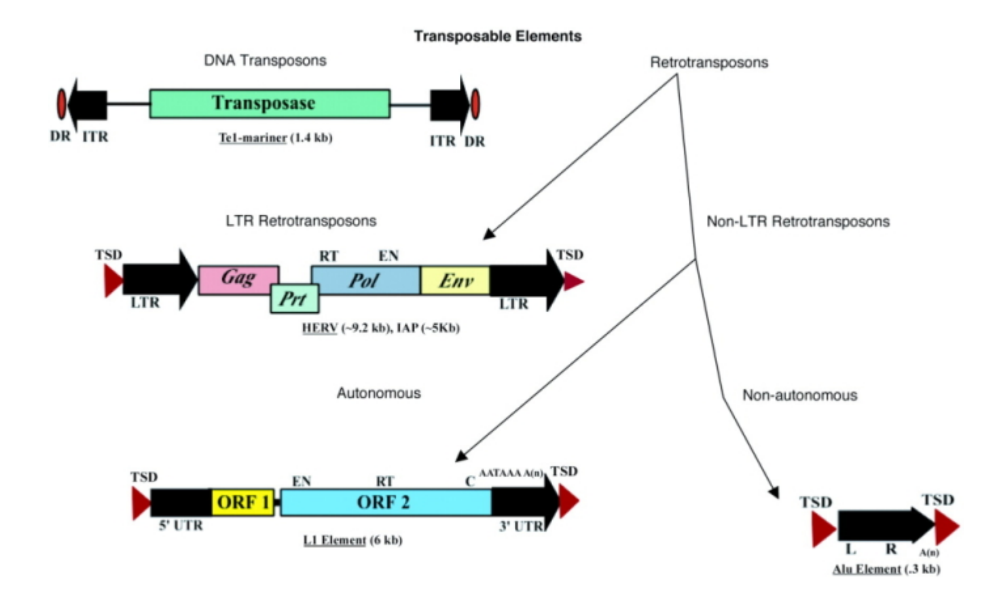
مختلفة داخل الجينوم. ويمكن حدوث طفرات من خـلال تحـرك وإنتقـال تلـك الجينات، كما يحث أيضاً تغيير في التتابع القواعد في الجزء مـن«دي إن إيـه» التـي إنتقلت إليه شكل (٥٠).




**شكل (٥٠) يوضح دور الجينات القافزة في بعض الكروموسومات وإنزيم ترانسبوزاس**

يوجد نوع آخـر مـن الجينـات القـافزة تسـمي «العناصـر القـافزة المتراجعـة ريتروترانسبوزون retrotransposons » وهي من العناصر المتحركـة- القـافزة- تكونت عبر وسـيط هـو «آر إن إيـه» يمكنهـا التضـاعف في الجينـوم ذاتيـاً، وهـي مكونات واسعة الإنتشار ubiquitous في «دي إن إيه» العديد من الكائنات حقيقية النواة. تلك الأجزاء من«دي إن إيه» تعمل عن طريق آلية قطع ولصـق copy-and-paste حيث تنسخ أولاً إلي«آر إن إيه» ثم تعود ثانية متحولة إلي تتابعـات مـن«دي

إن إيه» الأصلي بواسطة عملية النسخ العكسي reverse transcription ، تلك التتابعات يعاد غرزها في الجينوم بالأماكن الهدف. تمثل تلك العناصر القافزة المتراجعة تمثل حوالي ٤٢٪ من جينوم الإنسان، بينما دي إن إيه الجينات القافزة تقدر بحوالي ٢-٣٪ فقط. هذا وتعتبر العناصر القافزة المتراجعة retrotransposonsغير معدية، بسبب أن وجودها بالجينوم يفتقر إلي عنصر الخاص بالتشفير لبروتينات الغلاف «env»، بينما يمكن العدوي في حالة الفيروسات المتراجعة ذاتية التضاعف داخل جينوم الإنسان وهي تسمي endogenous retroviruses (ERV)، وهي اهم أنواع ريتروترانسبوزون في الثدييات (تمثل أكثر من ٨٪ من جينوم الإنسان) ومنها الإنسان شكل (٥١). هذا ومن خلال تطور بعض الكائنات بشكل سريع علي المستوي الجزيئي بما يسمح بتحليل علاقاتها الجينية عبر سنوات معاصرة أو حتي أشهر، ومن ثم يمكن أن تكون تحاليل النتائج الجينية ذات اهمية طبية وكذلك في إنتشار الأمراض، مثل التي نحصل عليها من خلال دراسات علي فيروس نقص المناعة المكتسب الإيدز HIV وهو من مجموعة الفيروسات المتراجعة، والتي من الممكن أنها أصابت النوع البشري في بدايات القرن العشرين في شكل فيروس نقص المناعة المكتسب في القردة Simian immunodeficiency viruses (SIVs) تلك الفيروسات التي تصيب في الأساس الرئيسيات البرية في إفريقيا. ومن خلال إعادة بناء تصنيفات الخواص التي تستند إلي تتابعات القواعد النيتروجينية في الفيروسات المتراجعة ودراسات متعلقة بالمصادر الجغرافية وتواريخ الإنتقالات بين الانواع تبين الكثير من التفاصيل التاريخية، وأيضاً اظهرت الدراسات التطور التالي للفيروسات والأوبئة العالمية وتفشي مرض الإيدز بين النوع الإنسان العاقل «هوموسابيانس Homo sapiens ».




شكل (٥١) يبين أنواع العناصر الجينية القافزة المتراجعة

ويوجد منها نوعين: التكرار الطرفي الطويل long terminal repeats (LTR)، النـوع الآخـر يسـمي التكـرار الطـرفي القصـير non-long terminal-repeat transposons (non-LTR) وهي بدورها تتكون من تحت نوعين:

١-عناصر طويلـة متخللـة long interspersed elements (LINEs) وهـي تمثل ١٧٪ من جينوم الإنسان، وتحتوي علي إثنين من ORFs والتي تشفر لجميـع الوظائف التي تحتاجها العناصر القافزة المتراجعة« ريتروترانسبوزون» كما تشمل أيضاً وظائف إنزيمات النسخ العكسي transcriptase وإنزيمات القطع الـداخلي في دي إن إيه endonuclease .

٢-عناصر قصيرة متخللة short interspersed elements (SINEs) وهـي مكونـة مـن ٨٠-٥٠٠ قاعـدة نيتروجينيـة، وتعمـل عـلي معاونـة آليـات وظـائف العناصر الطويلة المتخللةLINEs ، إضافة إلي بعض الوظـائف الاخـري. وكانـت تعرف سـابقاً بأنهـا أو دي إن إيـه مهمـل«سـقط متـاع junk DNA» ، لكـن أثبتـت الأبحاث الحديثة وإفترضت أنه في حالات نادرة تندمجLINEs معSINEs مكونة جينات في صورة جديدة بما تخلق في الكائن صفات وخصائص جديدة.

## وظائف الجينات القافزة:

### ١-دور الجينات القافزة في نمو الأجنة:

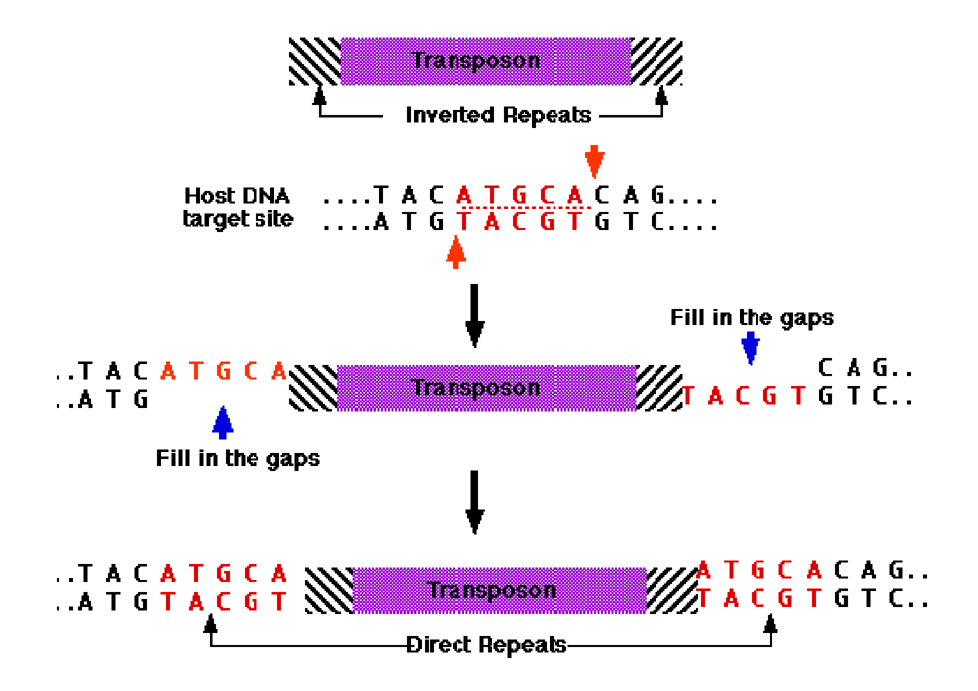
تتحد إثنين من أنواع الجينات القافزة في أجنة الإنسان لتكوين «آر إن إيه» غيـر مشـفر noncoding RNAتعمـل عـلي تحفيـز نمـو وتطـور الخلايـا الجذعيـة في المراحل المبكرة من نمو الجنين.

### ٢- الجينات القافزة وعلاقتها بالأمراض:

الجينات القافزة هي محفزات للطفرات، ويعتبر تحركها علي الجينوم غالباً مـا يسبب أمراضاً وراثية، حيث بإمكانها تحطيم الجينوم بعدة طرق:

أ- تقوم الجينات القافزة أو العناصر القافزة المتراجعة بغرز نفسها في جين من الجينات التي تقوم بوظيفة functional gene فتكون النتيجة أنها تعطل أو تعرقـل عمل هذا الجين.

ب-بمجرد ان تترك الجينات القافزة الجين، تترك مكانهـا فجـوة gap-مكـان خالي-ذلك المكان الخالي لا يلتئم أو يتم ترميمه في الغالب بصورة صحيحة شكل (٥٢).




شكل (٥٢) يبين الفجوة التي تتركها الجينات القافزة بالجينوم

ج-وجود نسخ عديدة من نفس التتابع من الجينات القافزة، يمكنها إعاقة إزدواج الكروموسومات بشكل دقيق، مما يتنج عنه عبور غير متكافيء لأجزاء الكروموسومين، والذي قد تكون نتيجته أو هو السبب الأساسي في تضاعف-ثنائيات-شاذة من نفس الكروموسوم chromosome dublication.

د-أغلب الأمراض التي تسببها الجينات القافزة تتمثل في مرض الهيموفيليا النوعين A and B ومرض القصور المناعي المشترك، ومرض البروفيريا Prophyria ، كما تمهد الجينات القافزة للإصابة بالسرطان ومرض حثل دوشين العضلي.

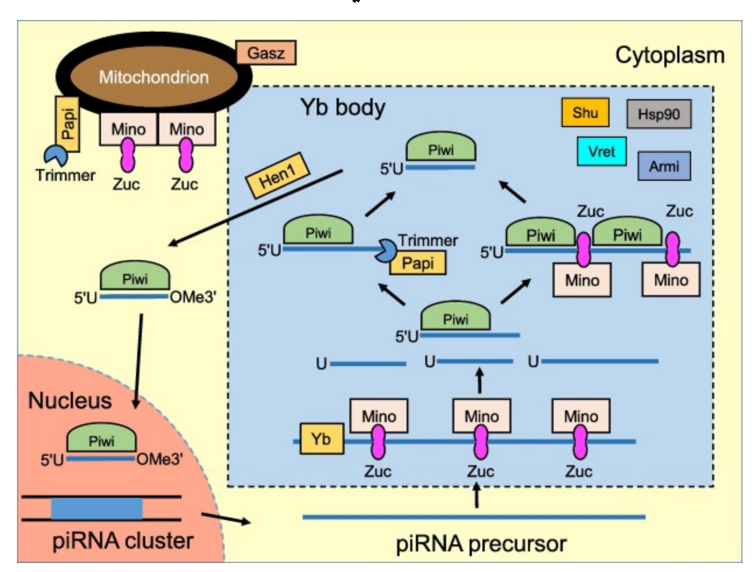
## دراسة جديدة عن دور وتوظيف الجينات القافزة:

بعض الجينات القافزة transposons عبارة عن آلاف من جزيئات من الحمض النووي «آر إن إيه» القصيرة السلسلة تحمل تنوع كبير من التتابعات للقواعد وظيفتها حراسة وأمن «دي إن إيه» وكذلك يمكن أن تساعد في التعرف علي التتابعات الغريبة بالجينوم والتي غرزت فيه نتيجة للغزو الميكروبي أو الفيروسي، ومن ثم جعلها صامتة. ما زالت الوظيفة الحقيقية للجينات القافزة يحيط بها بعض الغموض. هذه التنويعات من أجزاء«آر إن إيه» القصيرة السلسلة تسمي piRNAs» Piwi-interacting RNAs»، تنتج في حيوانات مختلفة، بدءاً من الحشرات والديدان وصولاً إلي الثدييات مثل الفئران والإنسان.

في دراسة جديدة نشرت في مجلة «العلوم Science » الثاني من فبراير ٢٠١٨، قام بإجرائها باحثون من جامعة شيكاغو، شرحوا في بحثهم هذا كيف يجد«piRNAs» التتابعات الجينية الغريبة وتحويلها لتتابعات أو أجزاء صامتة (لا تشفر)، هذا وقد وصفوا كيف تقوم الجينات الداخلية الذاتية self-endogenous genes بالجينوم بالتعرف علي أجزاء من نفسها كي تتجنب وتوفر أمن ومجهود إضافي.

في دراسة جديدة علي«piRNAs» والتي تنتجها بعض أنواع ديدان النيماتودا C.elegans كنموذج يستخدمه العلماء للدراسة. في هذا الموضوع قام الباحثون بعمل قاعدة معلومات لحساب التوقعات، حيث يعمل «آر إن إيه» الرسول حاملاً التعليمات الموجودة في شفرات «دي إن إيه» من أجل تكوين البروتينات كي تقوم بالوظائف الضرورية للجسم. ومن أجل فهم العمليات البيولوجية الأساسية، تعتبر جزيئات«piRNAs» أحد انواع الحمض النووي«آر إن إيه» الصغيرة، وهي بمثابة آلة لمغامرة البحث في الخلايا عن «آر إن إيه» الهدف، وعندما يتم العثور عليه تقوم«piRNAs بغلقه وإبطال عمله. ولأن الحمض النووي«آر إن إيه» يتم بناءه بنفس التتابع الموجود في أحد شرائط«دي إن إيه» بحيث تكون مرآة لما هو

موجـود في«دي إن إيـه» مـن تتابعـات بحـروف قواعـد U .G .C .A . بعـض جزيئات«آر إن إيه» الصغيرة تحتاج للتطابق التـام مـع مـا تبحـث عنـه مـن تتابعـات الهدف، وحتي تتعرف عليها بالضبط، بمعني أنها يجب أن تشمل كافة المواصـفات. هذا وتقوم جزيئات أخري من«آر إن إيه» الصغيرة بالتعرف علي وتمييز الجينات عـن طريق بعض من التطابق وليس كلـه، أو قـد يتحقـق فيهـا بعـض المواصـفات طبقـاً للتعليمـات العامـة. لم يتأكـد العلمـاء بعـد عـن الآليـة التـي يكتشـف–يجـد–فيهـا جزيئات«piRNAs» أو الوصول لأهدافها التي تبحـث عنهـا، وذلـك بسـبب وجـود العديد من أنواع الجزيئات تلك، علي سبيل المثال تحتوي ديدان النيماتودا عـلي أكثـر من ١٥ ألفpiRNAs متنوعة التتابعات النيوكليوتيدية. هذا وفي الوقت التي تتعـرف فيهاpiRNAs علي أهدافها، تعمل علي تجنيد مجموعة من الاحماض النووية آر إن إيه الصغيرة الثانوية، والتي تتماثل مع تتابعات في أماكن موجودة علي الهدف التي تبحث عنه، من أجل تمميزها وتعليمها marking كي تلفت الإنتباه شكل (٥٣).




شكل (٥٣) يبين أنواع مختلفة من الحمض النووي آر إن إيه الصغيرة

عملية التعرف علي الاهداف وكذلك تحديـدها، حفـز البـاحثين عـلي تخليـق piRNAs غير موجودة في ديدان النيماتودا ومعروفة التتابعات، بحيـث يمكـن مـا يستطيع تحديدها وتمييزهـا، بعـد ذلـك فحـص البـاحثون التتابعـات المصـنعة، وكذلك إختبار تتابعات مختلفة بإسـتخدام piRNAs المصـنعة والمعلمـة (مثـل مجسات) حيث تمكنت من البحث عن وتحديد مـا يتطـابق مـع التتابعـات فيهـا، ومن ثم التعرف عليها. ولتفعيل عملها يحتاج piRNA قليل من التطابق مـع جـزء من التتابع، لكنها تتحمل القليل من أخطاء في التطابق مع الباقي.

ظهرت العديد من جزيئات Piwis في الديدان وهي غير مزدوجة، وذلك لأنهـا تزودها بالأدوات للعديد من الإتحاد في التتابعات الممكنـة والتـي تحتاجهـا كـي تتعرف علي جزيئاتRNAs الغريبة من اجل القيام بتسـكينها-جعلهـا صـامتة-أي إيقاف عملها. وبذلك أصبح لدي العبـاحثين قاعـدة معلومـات لكافـة التتابعـات المحتملة والتي يبحثون عنها وقتما يحتاجون.

ولتجنـب الأخطـاء في النتـائج خاصـة الموجبـة المزيفـة false positivesأو التعريف الخاطيء علي الجينـات الذاتيـة والتـي تنتمـي لمجسـات البحـث، قـام الباحثون بتصميم وهندسة جزيئات كثيرة منpiRNAs والتي بإمكانها تمييز العديد من الجينات المشهورة والتي تنتمي لجينوم النيماتودا، لكن في المقابـل مجموعـة جزيئـاتpiRNAs تلـك لا تسـتطيع أن تـؤثر أو تبطـل عمـل وظـائف الجينـات الداخلية بالعموم، بمعني أن لديها بعض المقاومـة أوعنيـدة. كمـا إكتشـف فريـق البحث أن الجينات الداخليـة endogenous genesتمتلـك أجـزاء مكـررة مـن القاعدة الأدنين A والثايمينT، لذلك جعلوها كعلامات للتعرف علي جين المرور، والذي يكشف عن نظامpiRNAs المنتمي.

تلك الدراسة سلطت الضـوء عـلي الآليـة الأساسـية التـي يمكنهـا أن تـؤثر في خصوبة الحيوانات fertility، وحيث أن البحث السابق قد اوضح أنـه إذا حـدثت

طفرات في جيناتPiwis ، فإن نظامpiRNAs يتعطل، لذا فإنه إذا ما تـم إسـتخدام الفيروسات أو الجينات القافزة لغرز عناصر غريبة من «دي إن إيه» في خط خلـوي جيني جرثوي، أو خلايا تكاثرية المنتجة للبويضات أو الحيوانات المنويـة والتـي يغيب عنهاpiRNAs كي تبطل عملها او تسكينها. هـذه التغييـرات سـوف تـؤدي لحدوث عقم إضافة إلي مشاكل أخري في جهاز التكاثر.

## الجينات القافزة وعلاقتها بالطبع ( الوراثة ) والتطبع ( البيئة ):

دراسة جديدة أجراها باحثون من معهد سلك Salk ونشرت في مجلة «العلـوم Science » ٢٢ مـارس ٢٠١٨، تناولـت العلاقـة بـين الطبـع nature والتطبـع nurture والجينات القافزة jumping genes. في تلك الدراسة التي إستخدم فيها الباحثون الفئران لإختبار التطور الذي يحدث في «دي إن إيه» لخلايا المـخ فيهـا، وذلك بغرض توضيح تأثير البيئة عـلي التركيـب الجينـي خـلال التنشـئة ومرحلـة الطفولة، ومـن ثـم تسـليط الضـوء عـلي مـا يحـدث مـن إضـطرابات نفسعصـبية neuropsychiatric من ضمنها الضغوط والإحباط والشيزوفرينيا. وكانت دراسة سابقة قد أوضحت أن غالبية الخلايا في الثدييات تخضع لتغييرات في«دي إن إيـه» بها، بعض تلك التغييرات يتسبب فيها الجينات القافزة jumping genes وتسـمي وظيفيـاً long interspersed nuclear element (LINEs) والتـي تتحـرك مـن نقطـة إلي أخـري في الجينـوم. عـام ٢٠٠٥ كـان معمـل البروفيسـور Gage Bedrosian وهو رئيس فريق البحث في تلك الدراسـة، قـد إكتشـف أحـد تلـك الجينات القافزة وسمي L1 والمعروف بأنه ينسخ ويضع copy and paste نفسه في أماكن جديدة بالجينوم، مما يمكنه كذلك بالقفز والتحرك في الخلايـا العصـبية بالمخ. قام الباحثون بملاحظة ما يحدث من تغييرات جينية خلال رعاية الأمهـات وذلك عن طريق فحص«دي إن إيـه» الأبنـاء في منطقـة بـالمخ خاصـة بالمشـاعر

والذاكرة وخصائص أخري مثل الإستعداد للأعمال التطوعية تسمي «هيبوكامبس أو قرن أمون hippocampus »، حيث وجد فريق البحث علاقة بين أسلوب رعاية الأمومة وجين L1.

في تلك الدراسة قام الباحثون بتتبع مستوي الرعاية التي تتلقاها الفئران الأبناء من امهات مثالية-منتبهة attentive ، وأمهات غير مكترثة أو مهملة لأبنائها، حيث أوضحت الإختبارات الجينية ان الفئران التي كانوا تحت رعاية أمهات منتبهة تحتوي نسخ قليلة من الجين القافزL1 في المقابل إحتوت الفئران الذين كانوا تحت رعاية أمهات مهملة وغير مكترثة علي نسخ عديدة من الجين القافزL1 ومن ثم لديهم تنويعات جينية اكثر في أمخاخهم. خلص الباحثون إلي إفتراض أن الأبناء للأمهات الغير مكترثة يتعرضون أكثر للضغوط، ومن ثم تتأثر جيناتهم بحيث تحفز الجينات علي نسخ نفسها وتتحرك أكثر مما في الفئران التي كانت تراعاها أمهات مثالية، ويرجع الباحثون السبب في ذلك لتأثير الميثلة methylation-تأثير من البيئة-حيث تلك العملية هي السبب في حركة الجين القافز بما يجعل للتطبع-الصفات المكتسبة- دور في السلوك النفسي والعصبي، هذا إنسجاماً مع الطبع أو المحتوي الجيني في الجينوم.

وفي دراسة جديدة أخري علي مرض الزهايمر، نشرت في ٢٨ مارس ٢٠١٨ بمجلة «مرض الزهايمر Alzheimer's Disease » قام بإجرائها باحثون من جامعة شيفيلد Sheffield أوضح فيها الباحثون من خلال النتائج التي حصلوا عليها أن الدوبامين dopamine هو الذي ينظم حركة الإشارات العصبية، حيث يغذي منطقة بالمخ«هيبوكامبس أو قرن أمون hippocampus » مسئولة عن قوة الذاكرة والقدرة علي التعلم، ومن ثم عندما تقل الخلايا المنتجة للدوبامين يعاني الشخص من إعاقة في التعلم والتذكر ويتعرض للإصابة بالخرف dementia. لذلك يسعي العلماء لتعويض نقص إفراز الدوبامين لتعويض النقص عند

المصابين بالزهايمر وذلك عن طريق إيجاد علاجات فعالة وقوية المفعول وسريعة.

## تحويل جينات الزهايمر إلي جينات سليمة:

ينتشر جين «آبو APOE4» في مرضي الزهايمر بمعدل ثلاث مرات أكثر من الأشخاص السليمة، ينتج جين APOE4 بروتين يسمي بيتا أميلويد والذي يسبب تآكل الخلايا العصبية وجعلها ملساء ناعمة smoothers neurons، مما يؤدي إلي التأثير علي منطقة الذاكرة، أي فقدان للذاكرة، وكذلك تداخل في المعلومات مؤدية للخرف. المعروف أن بروتين APOE يقوم بنقل الجزيئات الدهنية مثل الكوليسترول إلي الجهاز الليمفاوي، ثم إلي تيار الدم، ويشفر لهذا البروتين ثلاثة نسخ من الجين APOE هما ٢، ٣، و٤. يحمل حوالي ٨٪ من الناس جين APOE2 و ٧٨٪ من الناس الباقين يحملون APOE3 ، بينما ١٤٪ فقط يحملون APOE4. من يحملون نسخة الجين APOE2 تقل عندهم مخاطر الإصابة بالزهايمر بنسبة ٥٠٪، لكن يعاني من يحملون هذا الجين من فقدان قليل من العصبونات-الخلايا العصبية-ولا تزال آلية الفقدان تلك غير معروفة، بينما ٤٪ فقط من مرضي الزهايمر يحملون هذا الجين، بينما ٦٠٪ من المرضي يحملون جين ر، و ٣٧٪ منهم يحملون جين APOE4. عندما يتحول جين APOE4 المعطوبة إلي النسخة الصحيحة APOE3، سوف يتناقص-يقل-إنتاج بيتا أميلويد. لذا في تلك الدراسة تمكن فريق البحث وهم من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا من إستخدام تقنية التعديل الجيني، حيث إستخدموا خلايا جذعية بشرية pluripotent وهي خلايا مشتقة من الجلد أو من خلايا أخري، وقاموا بتحويلها إلي خلايا عصبية، وخلايا نجمية astrocytes، وخلايا ميكروجليا microglia، كل تلك الانواع الثلاثة من الخلايا السابقة هي ضمن خلايا المخ. خلال عملية التعديل الجيني إستخدم فريق البحث البكتريا كمقص جزيئي منمنم دقيق جداً لقطع أو حذف الجين

المعطوب،بعد ذلك يتم إستبداله بجين سليم، وبإستخدام تقنية كريسبر كاس٩ لتلك المهمة، تمكن الباحثون من تحويل جين APOE3 في الخلايا الجذعية والماخوذة من شخص سليم إلي جين APOE4، ولأن الخلايا متطابقة جينياً فيما عدا جين APOE، فإن أي إختلاف سوف ينسب لهذا الجين. إكتشف الباحثون أن الخلايا النجمية أستروسايت تحتوي جين APOE4، ونتيجة ذلك حدث خلل كبير في أيض الكوليسترول، حيث إرتفع الكوليسترول بمعدل مرتين أكثر من الخلايا النجمية أستروسايت، والتي تحتوي جين APOE3، إضافة إلي تعطيل قدرتها في محو أو التخلص من بروتينات بيتا أميلويد في المنطقة المحيطة. خلص الباحثون إلي أنه بالإمكان تغيير ومحو التأثيرات السلبية عن طريق تطبيق تقنية كريسبر كاس٩، وذلك عن طريق تحويل جين APOE4 إلي APOE3، بما يمثل إنجاز كبير ونجاح في علاج مرض الزهايمر للذين يحملون جين APOE4.

## أمثلة علي أنواع الجينات:

### جين الذكاء:

الخاصية الفيزيائية المميزة والتي أعلن عنها العلماء وتعكس بوضوح درجة الذكاء، هي حجم المخ، وكانت نسبة الإرتباط بين حجم المخ والذكاء حوالي ٤٠٪، وخاصة مقدار المادة الرمادية والمادة البيضاء بالمخ، بما يشير إلي إرتباط إيجابي الذكاء ونسبة المادة الرمادية في أجزاء معينة من المخ، تتكون المادة الرمادية من أجسام الخلايا العصبية، وتشير العلاقة إلي أن الأذكياء قد يكونون لديهم خلايا عصبية أكثر أو روابط بين الخلايا العصبية أكثر من الأشخاص العاديين، هذا وقد إكتشف «جيفري وودز» ومعه فريق من العلماء في جامعة ليدز، شيئاً غير عادي عن جين يسمي «أسبم ASPM » فقد وصفوه بأنه جين كبير، يصل طوله إلي ١٠٤٣٤ قاعدة (حرف)، ومقسم إلي ٢٨ فقرة (الفقرة هي جزء من الإكسونات)، وتحتوي الفقرات بدءاً من ١٦-٢٥ علي جزء مكرر عديد من

المرات، طول كل تكرار-جملة شفرية-عادة مكونة من ٧٥ حرفاً، تبدأ الشفرة للتعبير عن اثنين من الأحماض الأمينية هما «أيزوليوسين وجلوتامين». هذا وتعتبر النسخة لهذا الجين ف البشر هي الأكثر في التكرار من باقي الكائنات الحية الأخري، وهو ما يتناسب مع عدد الاعصاب في مخ الإنسان البالغ مقارنة بالأنواع الأخري، حيث يتطلب التفكير وسرعة البديهة في الإنسان والتي لا تتطلبها الحيوانات الأخري. ويبدو ان جين«أسبم ASPM » يعمل من خلال تنظيم عدد مرات التي تنقسم فيها الخلايا الجذعية العصبية داخل حويصلات المخ الصغير، وذلك بعد مرور إسبوعين من الحمل، وهذا بدوره هو ما يقرر عدد الخلايا العصبية التي سوف يكون عليها المخ عند البلوغ، هذا ويقول العلماء أن تأثير الجينات يزداد وفي المقابل يقل تأثير العامل البيئي تدريجياً مع التقدم في العمر.

مستوي الذكاء تفسر بعض جوانبه ظاهره إكتشفها جيمس فلين وتسمي «تأثير فلين» وتقول بأن متوسط معدلات الذكاء يزداد علي الأقل بنسبة خمس نقاط لكل عقد من الزمان، بما يؤكد دور وتأثير البيئة علي مستوي الذكاء، هذهالمعدلات تشير إلي أن جميع البشر نقترب من قمة العبقرية مقارنة بأسلافنا، وهو أمر يبدو غير معقول وغير محتمل، لكن علي الرغم من ذلك فهناك شيء ما في الحياة الحديثة سواء كان من ناحية التغذية أو التعليم أو التربية والتحفيز العقلي، هو ما يجعل الأجيال الجديدة أفضل في إختبارات الذكاء عن أبائهم. لكن يصر العلماء أن ما سبق يعتمد علي الإستعداد الوراثي والبيئة والتغذية والممارسات الصحيحة مشتركة معاً هي ما تؤثر في صفات الأجيال.

## دراسة جديدة عن جينات الذكاء:

من خلال فحص «دي إن إيه» في عينات اللعاب ماخوذة لأكثر من ٢٤ ألف حالة متنوعة من الأفراد حول العالم تم الحصول عليها من «البنك الحيوي في

المملكة المتحدة UK Biobank» وقد قام بإجراء تلك الفحوصـات بـاحثون مـن جامعة بنسلفانيا. وكشفت نتائج تلك الدراسة وجود ٥٣٨ من الجينات (أكثـر ١٠ مرات من العدد الذي حصل عليه الباحثون في السابق وهو ٥٠٠ فقـط) التـي لهـا دور هـام في مسـتوي عـالي للـذكاء IQ، و١٨٧ مكـان في جينـوم الإنسـان مرتبطـة بالمهارات الفكرية. وكانت الدراسات السابقة قد بينـت أن جينـات الـذكاء تقـوم بدور هام في نقل الإشارات العصبية، كما تحمي أيضاً الذين يحملونهـا مـن العتـه demantia والزهايمر والموت المبكر،هذا وقد اكدت أيضاً تلك الدراسة علي أن الأطفال الذين يمتلكون تلك الجينات يكونـون أقـل عرضـة للإصـابة بالزهـايمر والإحباط والشيزوفرينيا والسمنة. نشرت نتائج تلك الدراسـة في مجلـة «النفسـية الجزيئية Molecular Psychiatry» في مارس ٢٠١٨.

## جينات طول العمر:

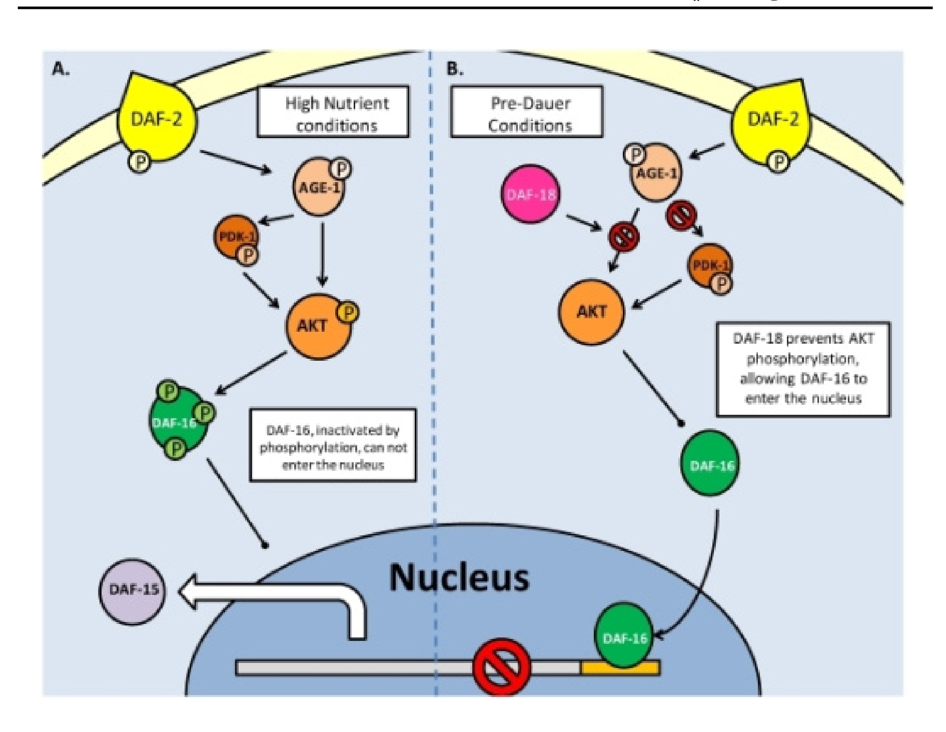
يقول العلماء عن أن الجينات هي المسئولة عن ٢٥-٣٥٪ من التغيير في مـدي طول حياة الأفراد، حيث تشير الدراسات إلي الدور الذي تقوم به الجينات في تهيئـة إمكانية الحياة الطويلة، لكـن في الوقـت ذاتـه لا تحـددها بشـكل مطلـق، لأنـه في الحقيقة فإن للعوامل البيئية والظروف المعيشية المتمثلة في نوع الغذاء وغيره، لهـا دوراً كبيراً في هذا الأمر. الدليل علي ذلك كمـا يقـول العلمـاء، أن العمـر المتوقـع للإنسان قد تضاعف خلال المائتي عام الأخيرة، ويرجع ذلك للتحسينات والتقدم في مجال الغذاء والصحة والرفاهية التـي يعيشـها النـاس وكـذلك الإنخفـاض في معدل وفيات الأطفال. هذا ومما يؤكد عـلي هـذا الكـلام، مـا إسـتنتجه البـاحثون المختصون في مجال علم الحشرات، من أن اليرقات التي سـوف تصـبح ملكـات يتم رعيتها-مـن قبـل الشـغالات-بصـورة خاصـة وتغـذيتها بغـذاء ملكـي غنـي بالأحماض الأمينية والبروتينات الهامة، تعيش لعـدة سـنوات، في المقابـل فإنـه في نفس الوقت هناك يرقات سوف تصبح شغالات يتم تغذيتها بغـذاء عـادي تعـيش

فقط أشهر قليلة.

إكتشف العلماء أول جينات طول العمر في أحد أنواع الديدان تسمي «الربـداء الرشيقة Caenorhabditis elegans » والتي تختصـر إلي C.elegans ، طولهـا نحو واحد علي ٣٢ بوصة، وهي خنثي، تعيش في التربة وحياتهـا أيـام قليلـة، لكـن يمكنها أن تستمر في العيش في المعمل لحوالي ثلاثة أسابيع. تتغذي هذا النوع مـن الديدان علي البكتريا، وإذا حـدث نقـص في الغـذاء وصـعوبة في الحيـاة، يحـدث تنافس بين الديدان علي الغذاء وغيره للبقاء، لذلك وحتي تستمر الدودة في الحيـاة فلا مفر من أن تدخل دودة C.elegans في مرحلة كمـون لفتـرة مـن الوقـت. مـع الزيادة في التجارب علي دودةC.elegans وتربية العديد من أنسالها، حدثت طفرة فيها، وكانت النتيجة زيادة في عمر الديدان مـن النسـل الجديـد، بمـا أكـد عـلي أن للجينات والوراثة دور في طول العمر شكل.

إكتشف توم جونسون Tom Johnson و دافيـد فريـدمان David Friedman أول جين طول العمر في العام ١٩٨٨ وأطلقوا عليه إسم «age-1» وجاءوا بالأدلـة التي تثبت أن هذا الجين يطيل أو قد ساعد في زيادة عمر ديدانC.elegans بنسبة كبيرة تعادل ٦٥٪. وقد ظهرت لهذا الجين ثلاثة طفرات مختلفة جميعها تزيـد مـن عمر الديدان.

في العـام ٢٠١١ إسـتطاعت «كينـون Kenyon» وفريـق البحـث معهـا، مـن إكتشاف جين في ديدانC.elegans إطلق عليه إسم «داف٢ daf-2 »، هذا الجين يساعد الديدان في أن تعيش ضعف عمرهـا العـادي. عقـب ذلـك إكتشـف فريـق البحث أنه يوجد جين آخر ذات علاقة بتلك الظاهرة وأطلقوا عليه إسـم «داف١٦ daf-16 » شكل (٥٥).




شكل (٥٥) يبين تأثير العوامل البيئية والغذاء علي بعض الجينات

ثم إكتشف العلماء بعد القيام بالعديد من الأبحاث بعد ذلك حول جين« age-1» وجين« داف٢ daf-2 » وجين« داف١٦ daf-16 » من أن جين« age-1» يقوم بدوره في إطالة العمر عن طريق تأثيره علي جين« داف٢ daf-2 » والـذي بـدوره وهـو في حالته الطبيعية (الغير طـافرة) يقـوم بتعطيـل الجـين« داف١٦ daf-16 » ، لكـن في المقابل إذا حدثت طفرة للجين« داف٢ daf-2 » فإن تـأثيره عـلي الجـين« داف١٦ daf-16 » يتوقف، ومن ثم ينشط الأخير ويقوم بدوره في زيادة العمر.

قام العلماء بدراسة الجين« داف٢ daf-2 » وكشـفوا عـن تتـابع القواعـد فيـه، وتحديده، حيث تبين أنه يتم تحفيزه للعمل عن طريق نسـخة خاصـة مـن هرمـون

الإنسولين في ديدان C.elegans ، وبعد تحفيزه يؤدي عمل هذا الجين إلي تحفيـز الجين«داف١٦ daf-16 ». من خلال دراسة تلك الظاهرة، كشـف العلمـاء أنـه في مرضي السكر من النوع الثاني والذي يرجع لحدوث طفرة طفرة جينيـة في الجـين المسقبل للإنسولين والذي ينشطه الإنسولين في الظـروف العاديـة، وقـد إكتشـف العلماء أنه هو النسخة البشرية من الجين«داف٢ daf-2 ». هذا وكان العلمـاء قـد كشفوا عن وجود جزء وظيفي من الجين«داف٢ daf-2 » موجود بالديدان، تماثل شفرته الوراثية الجزء المقابل مـن الجـين مسـتقبل الإنسـولين في الإنسـان، هـذا التماثل تبلغ نسبته حوالي ٧٠٪، هذا بالرغم من الإختلاف الواضح بين وظيفة كلا من هذين الجينين.

هذا وكشف العلماء أيضا عن وجود جين آخر لطول العمر يسـمي «تـور TOR » وله أهمية كبيرة في تنظيم فترة الحياة كإستجابة للغـذاء والطاقـة المتاحـة. جـاءت تسـمية هـذا الجـين مـن الحـروف الأولي مـن الجملـة Target of rapamycin TOR»»و الرباميسن rapamycin هو مضاد فطري تنتجه بعض البكتريا، وعنـدما أضافه باحثون إلي مزارع خميرة (أحـد انـواع الفطريـات وحيـدة الخليـة)، هلكـت معظم خلايا الخميرة، فيما عدا عدد قليـل منهـا قاومـت المضـاد الفطـري، وقـد إكتشف الباحثون أن جميع خلايا الخميرة التـي قاومـت المضـاد الفطـري تحمـل طفرة في الجين «تورTOR » هذا الجين يقوم بوظيفة حيوية وهامة للغايـة في جميـع الكائنات الحية، بما فيها الإنسان، حيث يـتحكم في نمـو وحجـم الخليـة حسـب المتاح من مواد أساسية مثل الأحماض الأمينية، وعوامل النمو، مثل معامل يسـمي «عامل النمو الشبيه بالإنسولين «IGF-1 »، حيث يعمل أيضاً جين«تورTOR » علي التحكم في التوازن بين النمو الخلوي والحفاظ علي سلامة وإستمرار الخلايا.

لكن وعكس ما تصوره الكثير عن أن الطفرات التي تسببت في زيادة عمـر بعـض الكائنات كانت كلها مميزات، لأنه وكما يفسر العلماء من أن لتلك الطفرات ثمـن في

تأثيره علي القدرة علي التكاثر في تلك الكائنات المتطفرة مقارنة بمثيلاتها البرية. وقد أكدت الأبحاث التي قام بها العلماء بعد ذلك عن أن دودة الربداء الرشيقة C.elegans وذبابة الفاكهة، أن الخلايا التكاثرية-الإنجابية-تقوم بإنتاج إشارات كيميائية تقلب مفاتيح الجينيات للمسارات الكيميائية الجزيئية والتي تتحكم في طول العمر. بمعني أنها مثل المقايضات والمبادلات مثل طول الحياة وإنقطاع الطمث، تتم تحت تحكم جيني، لكن المحك والفيصل النهائي هو في أولويات الخلية وكيف أن ترتيب مفاتيح الجينات سوف يؤثر علي تكيف الكائن ولياقتها مع البيئة. مثلاً دودة بها جين«داف٢ daf-2 » حدث فيه تحور، قد تبدو وكأنها هي الفائزة في محيط المعمل، لكنها في الحقيقة أضعف من النوع البري (الذي لم يحدث في جين«داف٢ daf-2 » تحور) وتنهزم أمامه عندما تخرج للبيئة الطبيعية في التربة. هذا ولا يظهر التأثير الضار للتكاثر علي طول الحياة في الإنثي كما هو واضح في الحيوانات الموجودة في الطبيعة، حيث أن للبيئة أهمية كبيرة في التكيف وللجينات أيضاً دور في ذلك طبقاً وكما يفسر العلماء للإنتخاب الطبيعي.

## دراسة جديدة عن جينات طول العمر:

الأساس الجيني لتحديد طول العمر لا زال يتطلب فهماً أوسع، بحيث تنتقل الأبحاث المتعلقة بهذا الموضوع للتجريب علي الحيوانات الثديية طويلة العمر مثل الإنسان. لذلك لجأ باحثون من معهد Leibniz للشيخوخة FLI في جينا بألمانيا،لعمل مقارنة جينات القوارض مثل أنواع الفئران قصيرة العمر والأخري طويلة العمر، ونشرت نتائج الدراسة في دورية PLOS Genetics إبريل ٢٠١٨.

يشترك الإنسان والثدييات الأخري في الكثير من التركيب الجيني، ومن ثم وإعتماداً علي الجنس race يتشابه نحو ٨٠-٩٠٪ في جنس الإنسان وحده. تعتبر القوراض الصغيرة مثل الفئران قصيرة العمر حيث أنها لا تعيش سوي ٢-٣ سنوات، بينما انواع أخري من الفئران مثل «مول mole » ونوع chinchillas

فتعيش في المتوسط ٢٠-٣٠ سنة، هذا المدي الفريد في العمر بين النوع قصير العمر والآخر طويل العمر يجعلها نموذج رائع للدراسة والتحليل الجيني، إضافة إلي دراسة تأثير الجينات علي طول فترة الحياة وأثناء الشيخوخة.

في تلك الدراسة إكتشف الباحثون وجود ٢٥٠ من الجينات الجديدة لا تؤثر في القوارض طويلة العمر، لكنها تنشط وتعمل بشدة unde activated over-activated في الأنواع قصيرة العمر، بما يسمح للباحثون من إستغلال تلك الجينات في الدراسة، والخروج بإستنتاج أنها قد حدث لها إنتخاب خلال مسار التطور من اجل صحة وطول العمر. أمثلة لعدد من تلك الجينات هي RHEBL1. AMHR2. PSMG1 or AGER والتي تم التعرف علي إرتباطها ليس فقط بالشيخوخة وطول العمر، وإنما أيضاً تشترك مباشرة في تطور الشيخوخة المرتبطة ببعض الأمراض مثل السرطان والزهايمر بالإنسان. هذا إضافة إلي أن الباحثون أوضحوا ان ٨٥٪ من جينات طول العمر في القوارض تتطابق تماماً وتماثل تلك الموجودة في الإنسان، لكن وعلي النقيض للإنسان فإن القوراض طويلة العمر تواجه القليل جداً من المخاطر التي تأتي من الأمراض المرتبطة بطول العمر بمعني أنها تظل في صحة جيدة مع التقدم في العمر.

الخلاصة كما يقول الباحثون أن الجينات التي تجعل الكائن ينمو وينضج-يصل لمرحلة البلوغ-سريعاً تساهم في التعجيل بالشيخوخة، وبالتالي حياة قصيرة، وفي تلك المرحلة لا يمكن إيقاف-تثبيط-عمل تلك الجينات وإحداث تأثيرها في الوصول لمرحلة البلوغ، ومن ثم تضر الكائن البالغ، في المقابل فإنه في القوراض طويلة العمر تظل تلك الجينات تعمل بنشاط خلال فترة النمو، مما يؤدي إلي تأخير البلوغ وأيضاً منحها حياة أطول.

***

## جينات الإدمان:

في دراسة جديدة قام خلالها باحثون من جامعة «يـل Yale » في فبرايـر ٢٠١٨ بتحليل وفحص «دي إن إيـه» في ٥ آلاف مـن مـدمني المخـدرات، وكشـفوا مـن خلال نتائج الفحص، عن وجود أدلة جينية خاصة بالإدمـان يشـترك فيهـا مـدمني المخدرات الامريكان سـواء مـن اصـل أوربـي أو أفريقـي. وفي دراسـات سـابقة أوضحت إحداها في ٢٠١٤ أن الأمريكان الأفارقة يشتركون جميعاً في جين مسـئول عن رفع خطر الإدمان الشـديد للمخـدرات، مثـل أوكسـي كـونتين OxyContin والهيروين والفنتانيل fentanyl ، هذا وقد إكتشف الباحثون أيضاً نفـس التركيـب الجيني للإدمان يشترك فيه العديد من الأمريكان سـواء السـود أو البـيض والـذي أدمنوا المخدرات. وكان العلماء قد أوضحوا في السابق أن الرواثـة تلعـب دور في الإدمان بصورة عامة، سواء الكحول او المخدرات أو النيكوتين.

في تلك الدراسة كشف فريق البحث عن وجـود أليـل خطـر متعلـق بالإدمـان يسمي RGMA ويوجد بصورة أكبر وتكرارية في الأمريكان الأفارقـة أو الأوربيـين المدمنين. الأليلRGMA هذا يساهم فيه العديد من التنوعات الجينيـة الصـغيرة، هـذا ولا يعتبـرRGMA هـو أول جـين للإدمـان، حيـث أنـه في ٢٠١٦ إكتشـف الباحثون أليل آخر هو نوع من CNIH3 والـذي يـرتبط بإدمـان المخـدرات. هـذا ويعتبر الكشف عن أليلRGMA أمل للعلماء في البحث عن بروتين يشفر لـه هـذا الأليل ومن ثم يكون هدفاً للعماء لإكتشاف عقاقير تعالج من الإدمان شكل.

## جينات الشيزوفرينيا:

الشيزوفرينيا هي إضطراب عقلي تصيب حوالي ١٪ من البشر، أي يوجـد أكثـر من ٥٠ مليون مصاب بها حول العالم، وتسبب له أعراض مثل الهلوسـة والأوهـام والضلالات والأفكار الشاذة. وبينما لايزال السـبب الحقيقـي للشـيزوفرينيا غيـر واضح، فإن العلماء يفترضـون منـذ وقـت بعيـد أن السـبب وراثـي حيـث ينتقـل

المرض في العائلات، بما يـدعم ويؤكـد ذلـك الإفتـراض، هـذا بالإضـافة إلي أن دراسات سابقة قد كشفت عن طفرات جينية قـد إرتبطـت بشـدة مخـاطر وزيـادة فرصة الإصابة بالشيزوفرينيا.

## جذور وراثية للشيزوفرينيا:

في دراسة نشرت نتائجها في مجلـة «الطبيعـة Nature » في ١٩ أكتـوبر ٢٩١٦، بإستخدام تكنولوجيا تحليل «دي إن إيه» المتطـورة والحديثـة، إكتشـف خلالهـا باحثون من كلية دافيـد جيفـين للطـب في UCLA العديـد مـن الجينـات وكـذلك مسـارين حيـويين أساسـيين لهمـا دور هـام في تطـور والإصـابة في الإضـطرابات العصبية (خاصة الشيزوفرينيا). إستند الباحثون في تلك الدراسة علي بحـث سـابق نشر في ٢٠١٤، يؤكد علي أن الشيزوفرينيا تنتقل بالوراثة خلال العائلات، وتـرتبط إضطرابات الشيزوفرينيا بحدوث تغييرات صغيرة في أكثر من ١٠٠ موضع محـدد علي الجينوم البشري.

أغلب تلك المواقـع المائـة تقـع خـارج أوبعيـدة عـن الجينـات الحقيقيـة أو الواقعية، لذلك فإن دورها غير واضح وكذلك محير، وقـد تكـون لتلـك المواقـع دور تنظيمي تستهدف الجينات الواقعة بعيداً علي الجينوم، ومن ثم يظهـر تأثيرهـا السـلبي بالمسـاعدة في الإصـابة بالشـيزوفرينيا، فقـط عنـدما تقتـرب نهايـات أطراف«دي إن إيه» بالإلتفاف وهي موجودة بالكروموسوم، وذلـك كمـا يحـدث عندما تقترب أطراف الحبل عند لفه.

أوضحت التراكيب المختلفة الثلاثية الأبعـاد للكروموسـومات عـن أن خلايـا قشرة المخ غير كاملة النضج، أوضحت أيضًا أن المساحة الأكبر عبـر قمـة المـخ المرتبطة بالمهام المعرفية الكبري-العالية-يحدث فيها نمو غير طبيعي في القشرة، وتلك المساحة يعتقد الباحثون أنها مرتبطة بمرض الشيزوفرينيا.

أوضـحت الخريطـة الجينيـة في ٢٠١٤ أن أغلـب ١٠٠ موضـع والمرتبطـة بالشيزوفرينيا تؤثر فيها جينات، تلك الجينـات تعمـل خـلال مرحلـة نمـو المـخ، واغلب الجينات المرتبطة بالشـيزوفرينيا تشـمل العديـد منهـا مسـتقبلات خلايـا المخ، والتي عند تنشيطها عن طريق الموصل العصبي «أستيل كولين» بمـا يعطـي الإنطباع عن دور تلك المستقبلات في نشاط الشيزوفرينيا.

## الشيزوفرينا تبدأ في الرحم:

في تلك الدراسة الجديدة، أوضح باحثون من مدرسة جاكوب للطـب وعلـوم الطبية الحيوية في جامعة بوفالو Buffalo في نيويـورك، ونشـرت نتائجهـا في مجلـة «أبحاث الشيزوفرينيا Schizophrenia Research » يـوم ٢٨ فبرايـر ٢٠١٧. في تلك الدراسة كشف الباحثون عن أن مرض الشيزوفرينيا يبـدأ مـن الـرحم وينشـأ نتيجة لتغيير جيني، عن طريـق تحـول لخلايـا الجلـد في مرضـي الشـيزوفرينيا إلي خلايا عصبية أولية والتي سوف تشكل الخلايا العصبية فيمـا بعـد بـالمخ. تعـرف الباحثون علي مسار جين شاذ يسمي nuclear FGFR1 (nFGFR1)، وهو الـذي يعرقل نمو المخ المبكر بصورة طبيعية وكذلك الجينين بالرحم، بما سوف يساعد هذا الكشف الجديد علي إيجاد علاجات تمنع حدوث الشيزوفرينيا أثنـاء مرحلـة الرحم.

قام فريق البحث في تلك الدراسـة بتجميـع خلايـا جلديـة مـن أربعـة بـالغين مصابون بالشيزوفرينا وتبدو عليهم أعراض المـرض، وخلايـا جلديـة مـن أربعـة بالغين طبيعين، تم إعادة برمجة خلايا الجلد إلي خلايـا جذعيـة نشـطة، والتـي في طريقها كي تتشكل إلي خلايا عصبية أوليـة، الامـر الـذي سـاعد فريـق البحـث في تأسيس وتثبيت العمليات التي تحدث خلال نمو وتطور المخ في النـاس المصـابة بالشيزوفرينيا.

رصد الباحثون بدقة الخلل الذي حدث في مسار nFGFR1 والذي يسبب حدوث الطفرات بالعديد من الجينات التي ترتبط بالشيزوفرينا. وقد أوضح الباحثون أنه وبمجرد حدوث ولو طفرة جينية واحدة تكون نتيجتها إعاقة في نمو المخ، ذلك الإكتشاف أعطي دليلاً وإثباتاً وكذلك تأكيداص لمفهوم أن الشيزوفرينيا تحدث بسبب خلل في المسارات الجينية، والتي تؤثر في المخ قبل الولادة.

## الشيزوفرينيا كأثر جانبي سلبي في مراحل تطور مخ الإنسان:

في دراسة جديدة جديدة قام بها باحثون من معهد فلوري لعلم الأعصاب والصحة العقلية في باركفيل بأستراليا، إكتشفوا من خلال النتائج التي حصلوا عليها أن منطقة في جبهة المخ الأمامية ترتبط بخائص وأعراض مرض الشيزوفرينيا، بما يدعم النظرية التي تفترض أن مرض الشيزوفرينيا يأتي من تأثير جانبي عكسي-ضار-أثناء تطور المخ في الإنسان. أيضاً أوضحت النتائج وجود جين متغير بالقطب الأمامي في مخ المصابين بالشيزوفرينيا. قام الباحثون بقياس مستويات الحمض النووي الرسول «آر إن إيه mRNA » بمنطقة القطب الأمامي ومناطق أخري بالمخ وهي dorsolateral prefrontal and cingulate cortex، حيث إستنتج الباحثون وخلصوا إلي وجود مسارات جينية هي التي تؤثر في تغييرات التعبير الجيني بالمصابين.

كشفت تلك الدراسة عن أن المسار الجيني بالمخ في المنطقة التي تسمي «منطقة برودمان Brodmann area» والتي يشترك فيها تفاعلات بين ٩٧ من الجينات، وأوضحت النتائج أيضاً أن التغييرات الجزيئية والناتجة من التعبير الجيني والتي ترتبط بالشيزوفرينيا، ليست متشابهة في النخاع بالمخ، بما يؤكد أن الشيزوفرينيا تأتي عندما تعمل العوامل البيئية علي تحفيز التعبير الجيني في مخ الإنسان. نشرت نتائج

تلك الدراسة في مجلة «الشيزوفرينيا Schizophrenia » في فبراير ٢٠١٨.

## جينات الشيزوفرينيا والإنتخاب الطبيعي:

في دراسة جديدة أجراها باحثون من مركز MRC للأمراض الجينية والوراثية النفسعصبية، بالإشتراك مع جامعة كارديف، إكتشف خلالها الباحثون وجود ٥٠ منطقة جينية جديدة ترفع من مخاطر تطور والإصابة بالشيزوفرينيا. شملت الدراسة معلومات وراثية لأكثر من ١٠٠ ألف شخص، ٤٠ ألف منهم تم تشخيصهم بالشيزوفرينيا، إكتشف الباحثون أيضاً وجود بعض الجينات والمعروفة بأنها تزيد من مخاطر الإصابة بالشيزوفرينيا، تلك الجينات إرتبطت سابقاً ببعض الإضطرابات العصبية مثل مرض التوحد والإعاقة الذهنية. هذا وخلص الباحثون إلي أن هذه الجينات لها دور هام في النمو الطبيعي للأشخاص، لذلك فهي بالطبع لا تشمل علي أية طفرات ضارة، بما ساعد الباحثون في تضييق دائرة البحث عن الآلية التي تعمل بها الجينات في الإصابة بالشيزوفرينيا.

كشف الدراسة أيضاً عن الغموض الذي كان يحير الأطباء النفسانيين، فيما إذا كانت الشيزوفرينيا تنتقل بالوراثة للأطفال المصابة من أبائهم أم لا؟ تلك الإضطرابات النفسية والتي لا تزال تصيب الكثير حتي الآن. تتموضع بعض الجينات المرتبطة بالشيزوفرينيا كما يقول العلماء في مناطق بالجينوم البشري وهي عصية علي الإنتخاب الطبيعي، حيث أن الإنتخاب لا يعمل بكفاءة في بداية المكان الأول بالجينوم، هذا بالإضافة إلي أن أغلب تلك الجينات تعمل في مجموعات-معاً-بصورة جيدة، بينما تقل كفاءتها عندما تعمل بصورة منفردة ولا يكون لها بذلك أية خطورة، بما يجعلها لا تخضع للإنتخاب الطبيعي سواء بالسلب أو الإيجاب. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «الوراثة الطبيعية Nature Genetics » في ٢٧ فبراير ٢٠١٨.

## جينات أمراض القلب:

في سعيهم للبحث عن إكتشاف علاجات أو عقاقير شخصانية-تفصيل-خاصة بـأمراض القلـب، قـام بإجرائهـا بـاحثون مـن جامعـة نـورث إيسـترن Northeasternونشرت نتائجهـا في npj System Biology and Applications في مارس ٢٠١٨، والتي إكتشفوا خلالها ٣٦ جـين غيـر معروفـة لهـا صـلة أكيـدة بأمراض وفشل في القلب. ولأن البعض يموتون نتيجة لتوقـف القلـب دون سـابق إنذار، وكانوا أصحاء قبل موتهم المفاجيء، فكانوا يبحثون عن كميـة البروتينـات الناتجة عن الحمض النووي الرسـول mRNA الناتجـة مـن جينـات الأشـخاص السليمة قلوبهم، ثم يقومون بمقارنة تلك النتائج مع ما ينتج من بروتينات والتعبيـر الجيني في الأشخاص الذين في قلوبهم علة أو مرض، ومن ثم يتوقعون في النهاية في أي مرحلة يكون عليها المريض حتي يحتاج لنقل قلـب. لكـن في تلـك الدراسـة تبني الباحثون إتجاه جديد ومختلف عن النظام السابق في الإستنتاج، فقد إستخدم الباحثون مجموعة متنوعة وهجين من ١٠٠ سلالة من الفئران، حيث بإمكانهم من خلال الفحص والتطبيق عن طريق التجارب مـن تحليـل تـأثير العوامـل الجينيـة والعوامل البيئية التي تتحكم في الصفات المعقدة، وداخـل كـل صـفة عـلي حـده. ومن خلال توالد وإنسـال الفئـران وخلـط الأنسـال الناتجـة للوصـول إلي تـوائم متشابهة جينياً. قام الباحثون بإعطاء كل أحد إثنين من الفئران التـوائم عقـار مثـبط stressor حتي يحدث في هذا الفأر المعامل فشل في القلـب، ثـم قـارن البـاحثون التعبير الجيني لهذه الفئران مـع توائمهـا الغيـر معاملـة بالعقـار (السـليمة)، ولأن الفئران تمتلك نفس الجينوم، إستطاع الباحثون إكتشاف وإيضـاح والتعـرف عـلي الجينات الفردية والتي أحصـيت ٣٦ جـين وهـي المسـئولة عـن التغييـر الجينـي كنتيجة مباشرة لفشل القلب، حيث كما أوضحت النتائج أن أغلب تلك الجينـات لم يتم الكشف أو التعرف عليها من قبل من حيث صلتها بأمراض القلب.

كشف الباحثون عن أن تلك الجينات الجديدة هي عوامل نسخ الجين transcription factor gene بمعني أنها تتحكم في التعبير الجيني للعديد من الجينات الاخري. هذا وقد تأكد الباحثون من صدق نتائجهم عن طريق إستخدامهم للتقنيات البيولوجية الجزيئية في إسكات silence-جعلها صامتة-في قدرتها علي التعبير الجيني، وإكتشف الباحثون أن عامل النسخ هذا يرتبط بصورة مباشرة بشبكة البروتينات التي تقوم بدور هام في مرض تضخم خلايا القلب hypertrophy ، احد تلك الجينات التي تم الكشف عنها يسمي RFFL كان معروفاً من قبل بصلته بعمليات اخري تحدث في القلب.

## جينات جديدة مرتبطة بهشاشة العظام:

إستطاع باحثون من معهد Wellcome Trust Sanger من إكتشاف تسعة جينات جديدة مرتبطة بهشاشة العظام osteoarthritis وذلك من خلال فحصهم عدد ٣٠.٧٢٧ مريض بهشاشة في العظام، ٣٠٠.٠٠٠ شخص سليم. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Genetics في ١٩ مارس ٢٠١٨. إكتشف الباحثون وجود نشاط واضح في الجينات المسئولة عن تطور وزيادة شدة مرض هشاشة العظام، وذلك بعد أن قاموا بعمل مستخلص من الخلايا ذات الصلة بالأنسجة السليمة والأخري المصابة بالهشاشة، وعن طريق قياس مستويات البروتينات بالأنسجة وكذلك حساب تتابعات «آر إن إيه» الرسول mRNA والذي يحمل المعلومات من قالب «دي إن إيه» وتتحكم في إنتاج البروتينات، ومن خلال النتائج، تم إكتشاف وتعريف ٩ جينات جديدة مرتبطة بمرض هشاشة العظام والتي تختلف بصورة ملحوظة في التعبير الجيني بالأنسجة السليمة وتلك التي في المريضة. بما يعد من الاهمية بحيث يعتبر هدفاً لإكتشاف علاجات جديدة لهشاشة العظام في المستقبل. هذا وقد تبين من خلال النتائج وجود علاقة بين هشاشة العظام والسمنة وكثافة العناصر في العظم ومرض السكر من النوع الثاني

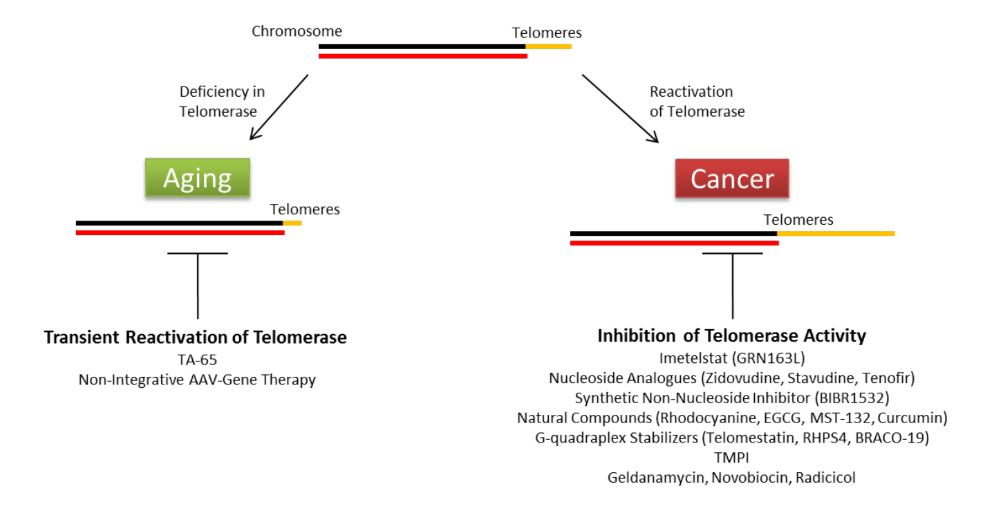
وإرتفاع مستوي الدهون في الدم، حيث قام الباحثون بتطبيق تقنية إحصائية تسـمي «التحليل الإستدلالي السببي causal inference analysis للتغلب عـلي أي مـن الصفات او الأمراض هي السبب في حـدوث هشاشـة العظـام، أو التـي لا تـرتبط بالمرض نهائياً. إكتشف الباحثون أن مرض السكر من النوع الثاني وإرتفاع مستوي دهون الدم ليست لها دور في مسار مرض الهشاشة، بما يؤكد أن مرض السمنة هي السبب في مرض هشاشة العظام، بما سوف يعمل علي فتح الباب لإيجاد علاجات جديدة لمساعدة الملايين المصابة بالهشاشة والذي يعانون من آلام مبرحة.

## التيلوميرات تحمي الجينات ومن الشيخوخة :

ينتهي كل كرموسوم بجزء في طرفه يسمي «تيلومير telomere» وبالكشف عن تركيبة التيلوميرات، كما أوضحها «إليزابيـث بلاكبيـرن Elizabeth Blackburn» وفريق البحث معها في جامعة بيل ثم في جامعة كاليفورنيا، حيث أظهرت نتـائجهم أن تركيبة التيلوميرات مكونة من شريط «دي إن إيه» مستنسخ من ٦ قواعـد. تقـوم التيلوميرات الموجودة في نهاية الكرموسومات بحماية الجينات في الكرموسومات من أن يحدث فيها نقص، وذلك وكما يشبهها من أنها تتلقي الضربة عن الجينات. وكان المعروف من قبل أن التيلوميرات تقصر مع كـل إنقسـام يحـدث في الخليـة و«دي إن إيه»، وبالتالي ومنطقياً يحدث أن تصبح تيلومير كل كروموسوم قصيراً في الخلايا الوليدة، وفي النهاية تتحول لمجرد عقدة أو نتوء، وعند تلـك النقطـة تفقـد الخلايا القدرة علي الإنقسام وتـدخل لخلايـا بـذلك في حالـة تسـمي «شـيخوخة الإستنساخ».

في العام ١٩٨٥ إكتشف إحدي تلاميذ إليزابيث بلاكبيرن وهي «كارول جريدر Carol Greider » أنه يوجد إنزيم يسمي «تيلوميراز telomerase » ينشط بصورة كبيـرة كـي يصـلح ويبنـي التيلـوميرات في خلايـا الخـط الجنسـي (البويضـات

والحيوانات المنوية) وكذلك في الخلايا الجنينية، ويعيدها إلي طولها الأصلي أثناء إستنساخ «دي إن إيه»، هذا وقد إكتشف العلماء أن كل الخلايا السرطانية تنتج«تيلوميراز telomerase » وقد يفسر غياب هذا الإنزيم في خلايا البشر الطبيعية تجنباً لحدوث السرطان، وكذلك للتأكيد علي حتمية وجود بعض الآليات التي تعمل مثل المكابح الكفأ للحد من إنقسام الخلايا السريع-المجنون-خاصة في الحيوانات الكبيرة والأطول عمراً شكل (٥٧).

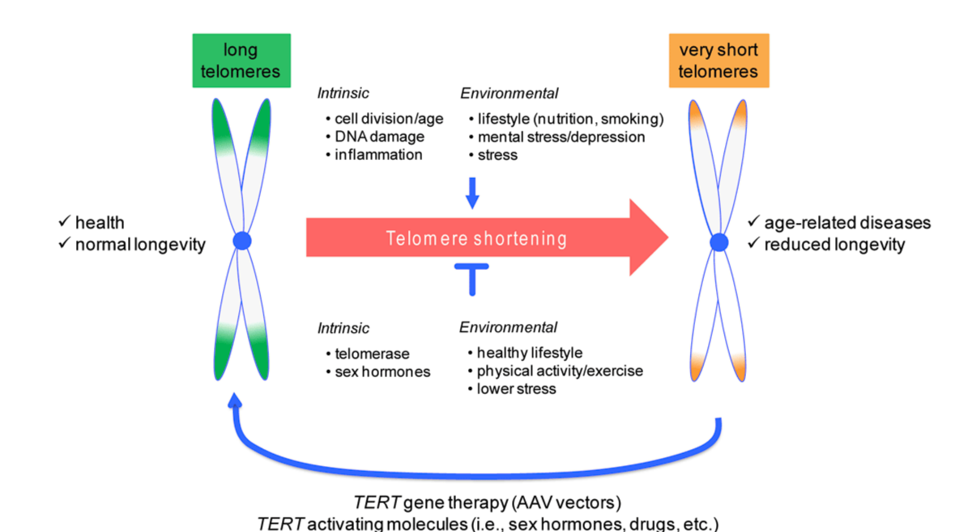



**شكل (٥٧) يبين تأثير الشيخوخة والسرطان علي طول التيلومير بالكروموسوم**

وقد إكتشف الباحثون عن أن التيلوميرات تختلف في طولها بين الأنواع، وعند غياب«تيلوميراز telomerase » تصبح التيلوميرات أقصر مع كل إنقسام للخلية حتي تصل لدرجة من القصر بحيث تتوقف الخلية عندها عن الإنقسام. لذلك يتناسب طول التيلومير مع عدد مرات إنقسام الخلية، إذن يمكن إستنتاج أن طول التيلومير يتناسب طردياً مع طول عمر الحياة بين الثدييات، لكن المفارقة أن البشر أحد أنواع الثدييات طويلة العمر لديها تيلوميرات قصيرة، الأمر الذي يفسره بعض

العلماء بأن قصر التيلوميرات يعود لعملها في مقاومة حدوث السرطان خاصة في الأنواع طويلة العمر. ونظراً للإختلافات في النتائج والتي يحصل عليها الباحثين في هذه النقطة بالذات، فإن الخلاصة هو أنه قد يوجد عوامل كثيرة جداً تؤثر علي طول التيلومير بالنسبة للإنسان، مما يجعل من الصعب إعتبارها علامة بيولوجية ذات علاقة ومفيدة للدلالة علي الشيخوخة. تشمل تلك العوامل أو التأثيرات العديد، منها عمر الوالدين عند ولادة الشخص، وحالة الشخص الصحية والنوع، و العرق، والمكانة الإجتماعية والإقتصادية، وما إذا كان الشخص من المدخنين أو مدمني شرب الكحول ومؤشر كتلة الجسم، وكذلك تناول الفيتامينات المتعددة ومضادات الأكسد.

أكدت الأبحاث الحديثة عن أن الفئران المهندسة جينياً بإمكانها التخلص من الخلايا الشائخة-الهرمة-ويتم ذلك بصورة إنتقائية عن طريق إستخدام عقاقير تستهدف فقط تلك الخلايا، وكانت النتيجة حدوث تأخير أو حتي تعطيل شيخوخة بعض الأنسجة مثل الدهون والعضلات والعين، كما عالجت العقاقير ما حدث من تلف في تلك الأنسجة. هذا وقد إستطاع العلماء من إستحثاث الخلايا الشائخة في البشر وتحويلها إلي خلايا منتجة للخلايا الجذعية لها القدرة علي الإنقسام بما تحويه من تيلوميرات طويلة، وكذلك تخلو هذه الخلايا مما تراكم فيها من صدمات أو طفرات حدثت طبيعياً وورثها الجسم شكل (٥٨).



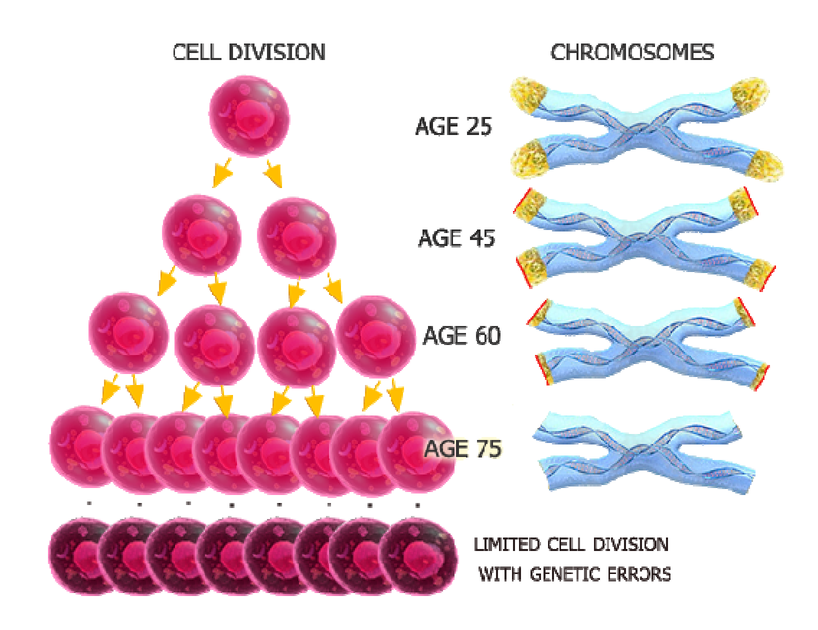

شكل (٥٨) يبين تأثير العوامل البيئية علي طول التيلومير

## الكسل يُعجل بالشيخوخة:

كلما تقدمنا في العمر، تشيخ أيضاً بالتبعية الخلايا بجسم الإنسان ومن ثم تموت، وإذا عكسنا القول فإن شيخوخة خلايانا تعني شيخوختنا، وعموماً تختلف تختلف شيخوخة الخلايا من شخص لآخر حيث تتأثر بعوامل عدة منها طبيعة وأسلوب معيشة الإنسان lifestyle، مثل شرب الكحول والسمنة والتدخين والضغوط المعيشية ومعظم الإضطرابات النفسية والتي تؤثر بالسلب علي عمر الإنسان وتُعجل بشيخوخته. تتفاعل الخلايا وتتأثر بصورة طبيعية مع المؤثرات سواء الخارجية أو الداخلية لجسم الإنسان مستخدمة لأجل ذلك مسارات أو آليات بيولوجية متنوعة، من ضمنها التنظيم الوراثي genetic regulation.

تحتوي الخلايا علي أنوية والتي بدورها تحتوي علي كروموسومات، ويحتوي

كل كروموسوم في نهايته علي جزء طرفي دقيق يسمي «تيلومير telomere» يقوم بحماية الكروموسوم من التلف ويعمل علي ثباته، بصورة تشبه إلي حد كبير الجزء البلاستيكي في نهايتي رباط الحذاء والذي يحمي الرباط من التفري أو الخلل. يرتبط طول التيلومير بالتقدم في العمر والمرض، بمعني أنه كلما تقدم الغنسان في العمر قصر طوله تباعاً الي أن ينتهي ومن ثم في النهاية تموت الخلايا، أو قد تتحول إلي خلايا سرطانية، حيث أثبتت الأبحاث إرتباط التيلوميرات القصيرة في الخلايا بأمراض مزمنة مثل السرطان والسكر وأمراض القلب والإكتئاب والإضطرابات النفسية وإدمان المخدرات شكل (٥٩).



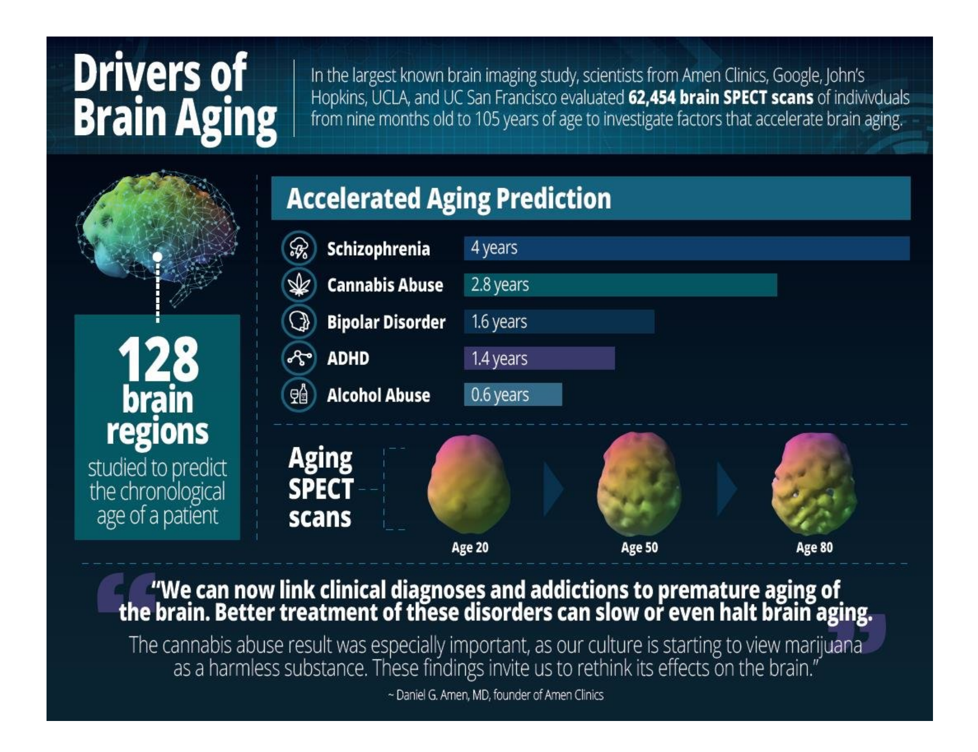

**شكل (٥٩) يبين العلاقة بين طول التليومير**

**ومعدل إنقسام الخلايا في مراحل العمر المختلفة**

## تعاطي المخدرات يُعجل بالشيخوخة:

لم يكن أحد يعلم أن المقولة الشعبية «الحشيش لحس مخه» لها أساس علمي كما أثبتت الأبحاث حديثاً. تُقال تلك المقولة منذ زمن بعيد لوصف الشخص متعاطي الحشيش أومخدرات أخري عندما تصدر منه تصرفات غير طبيعية تنم علي هلاوس وهذيان تعكس حدوث بلي وعطب وخلل في وظائف مخه، الأكثر ضرراً علي الإنسان أنواع مخدرات أخري مثل «الفودو» و«الأستروكس» والتي مفعولها المخدر والضار أكثر مائة مرة من الحشيش والبانجو، المخدرات جميعها إضافة إلي أنها تسبب خلل وتدهور في شخصية المدمن مجتمعياً وخسارة مادية قد تصل به للسرقة والقتل من اجل الحصول علي ثمن الجرعة، كذلك يفقد المتعاطي التمييز في الألوان، وكذلك تسبب إحمرار العينين وإرتفاع في درجة الحرارة وهلوسة، إلا أن التأثير الأكثر ضرراً هو ما أثبته البحث الذي قام بإجراءه علماء من جامعة كاليفورنيا بالإشتراك مع جامعات وهيئات بحثية أخري في أمريكا، ونُشرت نتائجه في مجلة «مرض الزهايمر Journal of Alzheimer's Disease» في ٢١ أغسطس ٢٠١٨.

قام العلماء في هذا البحث بإختبار تأثير الحشيش cannabis وإدمان الحكول، ومرض الفصام ومرض إضطراب ثنائي القطب علي خلايا المخ والتعجيل بالشيخوخة، حيث إستخدموا التصوير بالإنبعاث الفوتوني المنفرد والمحوسب SPECT لقياس مدي التأثير، حيث خلصت النتائج إلي أن مرض الفصام يعجل بالشيخوخة بمقدرا أربعة سنوات، أما الحشيش فيعجل من الشيخوخة بمقدرا يقترب من ثلاث سنوات، بينما إضطراب ثنائي القطب زادت نتيجته عن العام ونصف تعجيلاً في سنوات العمر نحو الشيخوخة.




**شكل (٦٠) يوضح تأثير تعاطي الكحول والحشيش**

**وبعض الامراض الأخري علي الشيخوخة**

البعض ينتحرون ببطأعن طريق تعاطي المخدرات أو إدمان الكحول، في الوقت يحاول العلماء بشتي السبل من خلال أبحاث مبتكرة السعي للإبطاء من تقدم الإنسان في العمر والوصول لمرحلة الشيخوخة، عن طريق التقليل من معدل أيض الخلايا، ومن ثم العيش طويلاً، ولأن الكائنات الصغيرة والدقيقة معدل الأيض فيها وفقدان الطاقة كذلك أسرع، لذا فبعضها عمره ساعات أو أيام ولا تعيش طويلاً مثل الكائنات الأكبر حجماً مثل الإنسان والحيتان. صحيح أن عمر الإنسان قد قدره الله في كتاب، لكن قد يسيء الإنسان لنفسه وعمره مسبباً هلاكه إذا ما سلك طريق المخدرات،

وقال تعالي في سورة البقرة ﴿وَأَنفِقُوا۟ فِى سَبِيلِ ٱللَّهِ وَلَا تُلْقُوا۟ بِأَيْدِيكُمْ إِلَى ٱلتَّهْلُكَةِ ۛ وَأَحْسِنُوٓا۟ ۛ إِنَّ ٱللَّهَ يُحِبُّ ٱلْمُحْسِنِينَ﴾ ، ولأنه ومع تقدم الخلايا ووصولها لمرحلة الشخوخة، فيبدأ حدوث تآكل وتقصير مع مرور الزمن في جزء موجود في طرف كل كرموسوم يسمي «تيلومير» حيث كلما تقدم الإنسان في العمر قصر طول هذا الجزء (التيلومير)، حتي يصل للنهاية وهذا معناه نهاية أو موت الإنسان، لأن خلايا الإنسان تظل لديها المقدرة علي الإنقسام والتجدد والتنامي طالما كان التيلومير موجود، لكن عندما يبلي ويختفي فلا إنقسام ومن ثم تتوقف الحياة.

في دراسة نشرت في ١٨ يناير ٢٠١٧ بالمجلة الامريكية لعلم الوبائيات American Journal of Epidemiology، رأس فريق البحث «علاء الدين شادياب» من قسم طب العائلة والصحة العامة بجامعة كاليفورنيا-سانديیجو UCSD« تناولت الدراسة تأثير طبيعة معيشة حياة ١٤٨١ من النساء-من الامريكيات البيض أوالسود من أصول إفريقية- تتراوح أعمارهم ٦٤-٩٥ سنة بمتوسط أعمارهم ٧٩ سنة والتي ترتبط معيشتهم بالجلوس فترة طويلة خلال يومهم، كان المقياس في تلك الدراسة هو طول التيلومير في خلايا كرات الدم البيضاء leukocyte ويسمي إختصاراً «» LTL لأؤلئك النساء ودراسة العوامل المحددة للأمراض المزمنة المرتبطة بسن اليأس وإنقطاع الطمث عندهم، حيث تم حساب ساعات الجلوس بسؤالهم والإستبيانات وإستخدام عداد accelerometer موضوع في الفخذ الأيمن لهن.

بحثت الدراسة أيضاً تأثير الحركة أو المجهود العادي أو المجهود الزائد للمشاركات في البحث بمتابعة يومية، ثم قياس النتائج مع متغيرات أخري كعوامل الصحة العامة بالإضافة إلي وضعهن السكاني والمعيشي demographics مع مؤشر كتلة الجسم، أوضحت النتائج أن النساء اللائي بذلن مجهود وحركة ٤٠ دقيقة ثم جلسن لأكثر من عشر ساعات يومياً تقدم عمرهن البيولوجي أي

شيخوخة متسارعة وبدت أكبر عمراً ٨ سنوات عن اللائي كن أقل جلوساً وأكثر نشاطاً وحركة ومجهود، لذا إستنتج الباحثون ان الجلوس طويلاً يُعجل بالشيخوخة، بدليل ظل طول التيلومير محتفظاً بطوله العادي بخلايا النساء اللاتي نشطن وتحركن كثيرا وبذلن من النشاط الكثيرً، بما يعكس اهمية النشاط والحركة اليومي لحيوية لصحة والشباب الدائم للناس خاصة مع الصغر وحتي تقدم الإنسان في العمر حتي وصوله لسن الثمانين.

يقترح الباحثون أن تشمل الدراسات المستقبلية التغييرات التي تطرأ علي قوة وحيوية الجهاز التنفسي والقلب وعلاقاتها بوقت الجلوس والمجهود الذي يبذلونه من خلال أسلوب حياة صغار السن والرجال وتأثير ذلك علي طول التيلومير في خلاياهم ومن ثم قياس الشيخوخة المتسارعة.

## الإكتئاب والإحباط يُعجلان بالشيخوخة:

يقولون أن الإكتئاب هو «غضب قد إنقلب للداخل»، لذا فإنه يؤثر -سلباً- علي مزاج الشخص المصاب بما يجعله لا يشعر بالسعادة، وهذا ينعكس علي إقتصاديات البلدان التي يعيش أفرادها حزاني وفي إحباط وإكتئاب. في عام ٢٠١٣ قدرت مؤسسة جالوب Gallup لإستطلاع الرأي أن عدم إحساس الموظفين في الولايات المتحدة الأمريكية يكلف إقتصادها سنوياً ما يعادل خمسمائة مليار دولار، وذلك بسبب تراجع في الإنتاج ونقص الإيرادات الضريبية، إضافة إلي التكاليف المرتفعة للرعاية الصحية الناتجة عن إصابة الأشخاص بالإكتئاب. ومن أعراض الإكتئاب كما أوضح العلماء هي فقدان الإحساس بالسعادة وفقدان الأمل وكذلك عدم الإهتمام بالأشياء المعتاد التمتع بها، إضافة إلي الأعراض الجسمانية ومنها أرق النوم والشعور بالتعب وآلام بالجسم، وفقدان الشهية وكذلك الشهوة الجنسية.

دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من المركـز الطبـي في جامعـة «في يـو VU» بامستردام في هولندا، وقدمت نتائجهـا في مـؤتمر الزمالـة الأوربيـة لعلـم الأدويـة النفسعصـبيةفي برشـلونة بأسـبانيا أكتـوبر ٢٠١٨ ونشـرت في المجلـة الامريكيـة للصـحة النفسـية The American Journal of Psychiatry. تناولـت الدراسـة المخاطر التي يتعرض لها الأشخاص المصابون بالإكتئابdepressionوعلاقتها بالتقدم في السن-الشيخوخة-وكذلك مخـاطر إصـابتهم بـبعض الامـراض مثـل السرطان والزهايمر وإلتهاب المفاصل.

قام فريق البحث بفحص «دي إن إيه» الأفراد المتطـوعين مصـابون بإكتئـاب ولهم ملفات دراسة الإكتئاب والقلق في هولندا، عن طريق أخذ عينـات الـدم مـن هؤلاء الأفراد، والتي أكدت نتـائج الفحـص أن الإكتئـاب يُسـرع بالتقـدم في سـن المصابون ثمانية أشهر مقارنة بالأصحاء، أما الأفراد المصـابون بالإكتئابالحـاد أو الشديد فقد أثبتت النتائج أن «دي إن إيه» للعينات المأخوذة مـنهم بـه درجـة مـن الميثلة وتغييرات وراثية مكتسبة والتي تشير إلي تقدمهم في العمر بمقـدار ١٠-١٥ سنة أكبر من عمرهم الحقيقي. التأثير الممهد للتقدم في السن كان أكثر وضوحاً في الأشخاص الذين تعرضوا لمواقف وظروف صعبة خـلال طفـولتهم مثـل العنـف والصدمات وكذلك الإهمال أو التحرش والإساءة بكافة أصنافها.

## جين الفروقات الفردية:

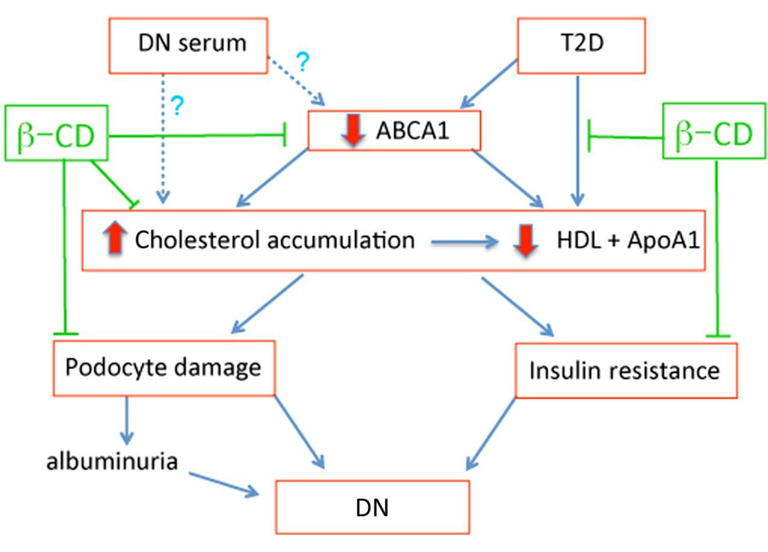
منذ أن تم مشروع الجينوم ويبحث العلمـاء عـن نـوع الجـين الـذي قـد يسـبب الإختلاف الشخصي. ولما كان الجين هو عبارة عن مجموعة من التعليمات لصناعة بروتين، ولما كانـت تلـك التعليمـات ليسـت بالوضـوح الـذي تفسـر ببسـاطة فيـه التعقيدات في الشخصية، لكن بعض العلماء وجدوا بعد بحث عن شيء يكـاد يكـون مستحيل، وهذا الشيء هو جـين قصـيرعلي الكرومـوسـوم ٢ ويشـفر لبـروتين، هـذا يسمي «العامل العصبي والمشتق من المخ BDNF »، يتكون هذا الجين من مجموعة

من الفقرات علي «دي إن إيه» مكون من ١٣٣٥ حرف، وهو نفس طول الفقرة، والجين مكون من شفرة رباعية الاحرف، والبروتين الناتج يعمل كمخصب في المخ، وكذلك يحفز نمو الاعصاب، ومن المحتمل بالإضافة إلي دوره هذا، يقوم بعدة وظائف أخري. تحتوي معظم الحيوانات علي قاعدة –حرف–الجوانين G بحيث تكون رقم ١٩٢ في السلسلة المكونة من ١٣٣٥ حرف، في المقابل فإن بعض الأشخاص يكون الأدينين A في رقم ١٩٢، أما ٧٥٪ جينات البشر فيها النسخة جوانين G، والباقي يكون الأدينين A، هذا الإختلاف الضئيل جداً–يكمن في حرف واحد فقط–خلال فقرة طويلة هو الذي يتسبب في وجود بروتين مختلف قليلاً، يتمثل في الحمض الأميني وهو المثيونين بدلاً من الفالين في الموقع ٦٦ في البروتين. وكل فرد يحتوي نسختين من كل جين، هذا يعني أنه يوجد ٣ أنواع من الناس، النوع الأول يمتلكون إثنين من المثيونين في العامل العصبي المغذي الخاص بهم، النوع الثاني يمتلكون إثنين من الفالين، والنوع الثالث يمتلكون واحد من كل من النوعين من الحمض الأميني واح مثيونين وآخر فالين. لذلك يعد إكتشاف نوع العامل العصبي عند الأشخاص، فبالإمكان التعرف علي شخصيتهم، كما يمكن إكتشاف تاثيراص واضحاً له، فالأشخاص الذين لديهم إثنان من المثيونين سوف يكونوا أقل عصبية من أولئك الأشخاص الذين لديهم واحد مثيونين وآخر فالين، أولئك الأشخاص بدورهم يكونون أقل عصبية من الذين لديهم إثنان من الفالين. أما الأشخاص الذين لديهم إثنان من الفالين هم الأكثر إكتئاباً ووعياً بالنفس وقلقاً وضعفاً، بينما هؤلاء الذين يمتلكون إثنان من المثيونين هم الأقل في هذه النواحي، بمعني أن هذا الجين BDNF له تأثير واضح في الناحية العصبية. وبما أن الجينات هي وصفات للبروتينات، وليست محددة للشخصية، لكن آراء العلماء عن وجود جينات للعصبية أو السعادة أو الإكتئاب، أو الشجاعة وغيره من صفات الإنسان المختلفة، تعتمد علي التغيير في مقادير البروتين والذي يؤدي بالفعل إلي تغيير في الشخصية، وتلك تعتمد أيضاً علي الظروف المحيطة.

## جين التخلص من الكوليسترول:

كشف باحثون من مركز إدارة الكوليسترول بجامعة كليفورنيا في لوس أنجلوس UCLA عن الدور الذي يقوم به جين يسمي «ميكسيس MeXis » في التخلص من الكوليسترول بالأوعية الدموية ومن ثم الوقاية من أمراض القلب، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Medicine في ١٨ فبراير ٢٠١٨. كان جين «ميكسيس MeXis » من ضمن الجينات المعروفة بالجينات الأنانية selfish أو من الجينات التي لا يعرف لها وظيفة، لكن في تلك الدراسة أوضح الباحثون أنه ليس بالضرورة أن يشفر جين«ميكسيس MeXis » لبروتينات حتي يعتبر مفيداً، لكنه حقيقة يساعد في إنتاج وتكوين جزيئات معروفة تسمي long-coding RNAs (lncRNAs)، تلك الجزيئات تعمل علي تنظيم التعبير الجيني لبروتين يزيل ويمحو-يذيب-بؤر الكوليسترول في الشرايين. ويعتبر هذا الإكتشاف من الأهمية بحيث يسلط الضوء علي الدور الكبير لجين«ميكسيس MeXis » في التخلص من الكوليسترول الزائد، ويفتح أيضاً الباب لعمل إستراتيجيات جديدة للوقاية من أمراض القلب الناتجة عن الزيادة في الكوليسترول.

أوضحت النتائج التي أجراها الباحثون في تلك الدراسة علي الفئران، أن جين«ميكسيس MeXis » يعمل علي تنشيط التعبير الجيني لبروتين يسمي «أبكا١ Abca1 » كمنتج لجزيئات lncRNAs ، حيث يقوم بروتين أبكا١ Abca1 بدوره بالتخلص من الزيادة من الكوليسترول الموجودة في الأوعية الدموية شكل (٦٠).




شكل (٦٠) يبين دور أحد الجينات علي تراكم الكوليسترول

## جينات الفصام:

ينتقل الفصام أو الجنون المبكر dementia وراثيًا بين العائلات، بحيث هذا ما تؤكده الأبحاث، أن الشخص سوف تزداد لديه فرصة الإصابة بالفصام بنسبة ١-٢٪ إذا كان إبن عمه الأول مصاباً، أما إذا كان لهذا الشخص أخ غير شقيق أو عمة مصابة بالفصام فسوف تزيد مخاطر إصابة الشخص لتصل إلي ٦٪، وتصل النسبة إلي ٩٪ لو كان النسل كله-جميع أخوته- مصاباً، بينما في حالة التوائم الغير متطابقة سوف تصل النسبة إلي ١٦٪، وفي حالة إصابة الأبوين فتزيد النسبة إلي ٤٠٪، وأخيراً فإنه في حالة التوائم المتصلة-المتطابقة-والمصابة بالفصام، فسوف تكون النسبة كبيرة لتصل إلي ٥٠٪ للتوأم الآخر. هذه النسب والأرقام تشير إلي أن نسبة الوراثة في مرض الفصام تعتبر مرتفعة، وكذلك تشير إلي إشتراك العديد من الجينات في حدوث هذا المرض إضافة إلي عوامل أخري. هذا وفي نهاية العقد الثامن من القرن العشرين، حصل باحثون علي نتائج ودلائل قوية بعد إجراء

أبحاث، وكذلك الإطلاع سجلات النسب في بلدان معينة، فكانت النتيجة هي وجود شكل غير طبيعي أو عادي لقطعة علي الكرموسوم ٥ خاصة في مرضي الفصام، وحصل باحثون آخرون علي قطعة زائدة في الكرموسوم ٥ في مرضي الفصام. لكن ومع تقدم طرق الفحص والتحليل، إكتشف العلماء بعض الأخطاء فيما حصل عليه الباحثون بالنسبة لمرضي لافصام والكرموسوم٥. وبعد ذلك ومتابعة لأبحاث الفصام وعلاقة الجينات به، تبين للعلماء إرتباط الفصام بالعلامات الموجودة علي معظم الكروموسومات البشرية، بإستثناء ستة كروموسومات ليس لها علاقة بمرض الفصام وهي ٣، ٧، ١٢، ١٧، ١٩، و٢١. ولما كان نظام المخ معقد إلي درجة كبيرة، فإن تلك النتائج ليست بهذه البساطة، حيث أن بعض الجينات بالمخ تقوم بتنشيط جينات أخري، تلك الجينات التي تم تنشيطها تقوم هي بدورها بتنشيط جينات أخري أكثر، وهكذا، حتي تكون النتيجة هي أن عملية بسيطة يساهم فيها عدد من الجينات كبير. وعند تعطل احد تلك الجينات، قد يعمل ذلك علي عرقلة المسار أو الطريق كله.

تلعب كيمياء الخلية الحيوية دور كبير في مرض الفصام، حيث تختلف تلك الكيمياء حسب نشاط الجينات. الدوبامين Dopamineوهو هرمون وناقل عصبي، يتم إفرازه أحد الأعصاب، يتفاعل بين خلايا المخ لحث الخلية العصبية المجاورة علي بدء إرسال إشارات كهربية، ولها أيضًا دور في الإحساس بالمتعة والسعادة والسكينة، وله مستقبلات علي الخلايا العصبية. إستنتج العلماء بعد إجراء العديد من الأبحاث أي من الجينات هي المسئولة عن المستقبلات الخاصة بالدوبامين، وذلك من خلال العقاقير التي تزيد من معدلات الدوبامين بالمخ، وتأثيره علي إثارة أو مضاعفة الإضطرابات النفسية علي مرضي الفصام، بما أكد أن هذا المرض يعد خللاً في الخلايا العصبية الناقلة للدوبامين.

الخلايا العصبية المستقبلة يوجد بها خمسة أنواع من ناقلات الدوبامين، منها

D2 وD3 وقد وجد العلماء حدوث تحطم وتلف لهذان النوعان في بعض مرضي الفصام، وقد وجد الجين الخاص ببروتين D3 علي الكروموسوم ٣، وهو من ضمن الكروموسومات التي لم يثبت العلماء أن لها علاقة بمرض الفصام؟. وبعد إتمام مشروع الجينوم البشري، ظهر جين علي شكل خريطة تقريبية لأحد البقع الكروموسومية علي الكرموسوم ١، هذا الجين إسمه RGS4، وهونشط تجاه الخلايا العصبية الموجودة علي الطرف المستقبل للإشارات الكيميائية، وقد وجد العلماء نقص كبير نشاط هذا الجين عند مرضي الفصام ومرضي الإكتئاب والحزن، لكن لا يعتبر العلماء هذه الأدلة تؤكد أن هذا الجين هو أحد أسباب مرض الفصام، حيث أن درجات التعبير الجيني ليست بالضرورة وراثية، أي أن الأدلة السابقة لا تقدم فرقاً بين السبب والأثر الجيني، لأن في مرضي الفصام يوجد خطأ في الروابط  بين الأعصاب في اجزاء المخ، وخاصة في الخلايا العصبية بالجزء الأمامي من قشرة المخ.

في العام ١٩٩٧ استطاع الباحث الطب البريطاني «دافيد هوروبرن» ملاحظة أن مرضي الفصام لديم نقص في إفراز الكميات الطبيعية من جزيئات دهنية وهي حمض الأراكيدونيك « AA» من الخلايا، هذا الحمض يتحول إلي البروستاجلاندين، الذي يتسبب في بعض الإشارات التي تدل علي الإلتهاب والإحمرار وأيضاً الألم. لذلك فقد وجد هوروبرن أن مرضي الفصام عند إصابتهم بالحمي، يرتفع عندهم مستويات حمض الأراكيدونيك ليصل إلي مستواه الطبيعي كما يحدث في الأفراد العاديين الأصحاء، وبذلك يستعيد مرضي الفصام عند إصابتهم بالحمي وظائف المخ الطبيعية. من خلال النتائج التي حصل عليها هوروبن، والتي تؤكد علي دور الجينات في مرض الفصام للأفراد التي لديها إستعداد للإصابة بافصام، لكنه في الوقت نفسه إعتقد بأن الغذاء قد يؤدي دوراً في التعبير عن المرض أو في علاجه. ولما كان المخ يحتاج إلي أحماض دهنية متعددة

الغير مشبعة «EFAS» بصورة أكثر من الأنسجة الأخري، لذلك يتضح أن الأشخاص الذين يأكلون غذاءاً يحتوي علي الدهون المشبعة لكنه فقير في الأحماض الدهنية الأساسية، قد يصبحون بأمخاخ أقل مرونة مقارنة بالأشخاص الذين يأكلون الكثير من الأسماك التي تحتو علي الدهون. تلك الفرضية التي تمنح الأحماض الدهنية دوراً في مرض الفصام لا تتعارض مع لفرضية دور الجينات الوراثية، حيث يقول العلماء أن دور الأحماض الدهنية يكمن في مسئوليتها عن تشذيب الروابط العصبية أثناء مرحلة البلوغ. فقد وجد العلماء جين علي الكروموسوم ٣ يسمي «أبوليبوبروتين-د» يقوم بدور عربة التوصيل للأحماض الدهنية الأساسية إلي المخ، ينشط هذا الجين بنسبة ثلاثة أضعاف في مرضي الفصام في جزء المخ الذي تسوده أعراض المرض-طبقة الخلايا العصبية الأمامية-ويكون خاملاً في بقية أجزاء المخ أو الجسم عمومًا، وعندما يحدث نقص في هذه الاحماض الدهنية بالطبقة العصبية الأمامية، تقوم بالتعبير عن جين«أبوليبوبروتين-د» لتعويض ما ينقصها من هذه الأحماض، بما يؤكد علي أن مرض الفصام يدخل فيه عوامل وراثية وبيئية عديدة متشابكة ومعقدة.

## جينات الأرق:

إكتشف باحثون من جامعة كاليفورنيا في سان دييجو كما أن الجينات ترتبط بشروط الصحة وعمليات الأيض الصحيحة، كذلك ترتبط أيضاً بإضطرابات السلامة الذهنية-الصحة العقلية، جاء ذلك في بحث نشرت نتائجه في مجلة «النفسية الجزيئية Molecular Psychiatry» في مارس ٢٠١٨، تناولت الدراسة إضطرابات النوم وخاصة الأرق insomnia الذي يصيب نحو ٥٠-٧٠ مليون فرد في أمريكا وحدها وعلاقتها بالجينات. تكمن عوامل الخطر العامة للأرق في الإجهاد، وأشكال من الأعمال الغير عادية، وإنعدام النشاط. إفترض الباحثون في تلك الدراسة وجود علاقة للأرق بالجينات، وخلصوا إلي تأكيد ذلك الإفتراض

عن طريق قيامهم بفحص عينات «دي إن إيه» لأكثر من٣٣ ألف جندي من دراسات تقوم بها الحكومة علي أفراد الجيش، ومن خلال مقارنة ما حصلوا عليه من معلومات من خلال دراستين سابقتين والتي إشتملت علي معلومات جينية من UK Biobank التي تشمل معلومات عن صحة نصف مليون فرد. إكتشف الباحثون وجود إختلاف أو تنوع خاص في التركيب الجيني يوجد علي موقع loci بالكرموسوم رقم ٧، هذا الموقع يسمي q11.22 والذي يرتبط بمخاطر الإصابة بالأرق. هذا وقد وجد في السلف الأوربي جين RFX3 ويقع علي الكروموسوم رقم ٩، ويرتبط هذا الجين بمخاطر الإصابة بالأرق. المثير في الموضوع هو ما وجده العلماء من أن الإختلاف أو التنوع الجيني الذي يصاحب الأرق يرتبط أيضاً بشكل إيجابي مع الإحباط والإصابة بالسكر من النوع الثاني.

وكانت دراسة سابقة (يونية ٢٠١٧) قام بإجرائها باحثون من جامعة Vriji في أمستردام بهولندا ومعهد علوم الأعصاب بهولندا، حيث وعن طريق دراسة موسعة مرتبطة بالجينوم تسمي إختصاراً GWAS ودراسة موسعة بصورة أكثر ومرتبط بالجينوم والجينات تسمي إختصاراً GWGAS قد فحصوا أكثر من ١١٣ ألف شخص من الناس، ومن خلال نتائج الدراسة، إكتشف الباحثون وجود موقع جيني وعدد ٧ جين للأرق، وكان الأرتباط الجيني الأقوي للأرق يشمل متلازمة شلل تسمي إختصاراً RLS وقد إرتبطت تلك المتلازمة بصورة متخصصة مع جين يسمي MEIS1 ومع إضطرابات النوم التي تسمي إختصاراً PLMS. هذا وقد وجد الباحثون إختلاف جيني بين PLMS وRLS والأرق علي نفس الموقع بالجينMEIS1 ، حيث أوضحت النتائج أنPLMS وRLS يشتركان في خاصية الشلل الجسماني، بينما الأرق يشتمل علي متاعب وإرهاق في الذهن، بما يؤكد إرتباط الأرق بالجينات.

***

## دراسة جديدة عن جينات الاكتئاب:

قام باتريك سوليفان من جامعة نورث كارولاينـا، ونعـومي وراي مـن جامعـة كوينزلاند، بدراسة جديدة هي أكبر دراسة على مستوى الجينـوم حتـى الآن حـول عوامل الخطر الجينية للاكتئاب الشديد.

إستطاع الباحثون من تحليل الخريطة الوراثية لأكثـر مـن ١٣٥ ألـف شـخص يعانون من الاكتئـاب وأكثـر مـن ٣٤٤ ألـف شـخص سـليم تـم تحديـد ٤٤ مـن المتغيرات الجينيـة، منهـا اكتشـاف ٣٠ متغيـراً جينيـاً جديـداً لم يـتم تحديـدها في الدراسـات السـابقة. بالإضـافة إلى ذلـك، حـددت الدراسـة ١٥٣ جينيـاً مهمـاً، ووجدت أن الاكتئاب الشديد يتقاسم ستة متغيـرات جينيـة تـرتبط أيضًـا بمـرض انفصام الشخصية «الشيزوفرينيا».

كانت الدراسة جهداً عالمياً غير مسبوق من قبل أكثر من ٢٠٠ عالم يعملون مع اتحاد الجينات النفسية، وقد نُشـرت هـذه الورقـة البحثيـة يـوم (٢٦-٤-٢٠١٨) بمجلة نيتشر جينيتكس Nature Genetics.

هذه الدراسة الرائدة مهمة للغاية، لسببين«، كما قال جـوش جـوردون، مـدير المعهد الوطني الأمريكي للصحة العقلية لأنها أولاً تؤكد من جديد قيمـة التعـاون على نطاق واسع، لا سيما في تحديد الجينات المعقـدة التـي تكمـن وراء المـرض النفسي، وثانياً تؤكد تلك الدراسة علي الجـذور الوراثيـة للاكتئـاب، وتقـدم أدلـة بيولوجية مهمة نأمل أن تؤدي إلى علاجات جديدة أفضل.»

«إن الاكتئاب الشديد يمثل واحدة من أخطر مشاكل الصحة العامة في العالم» ، قال ستيفن هيمان ، العضو المنتدب، المدير السـابق للمعهـد الـوطني الأمريكـي للصحة العقلية الذي يشغل الآن منصب مدير مركز ستانلي لأبحاث الطب النفسي في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، وجامعـة هارفـارد الـدكتور هيمـان، «عـلى

الرغم من عقود من الجهد، لم يكن هناك، حتى الآن، إلا القليل من التبصر في آلياتها البيولوجية. لقد أعاقت هذه الحالة المؤسفة تطوير العلاج بشدة، تاركة العديد من الأشخاص الذين يعانون من الاكتئاب بخيارات محدودة. وتمثل هذه الدراسة التاريخية خطوة رئيسية نحو توضيح الأسس البيولوجية للاكتئاب.»يتداخل الأساس الوراثي للاكتئاب مع الاضطرابات النفسية الأخرى مثل اضطراب المزاج ثنائي القطب والشيزوفرينيا.من المثير للاهتمام أن الأساس الوراثي للاضطراب الاكتئابي يتداخل أيضًا مع السمنة ومقاييس متعددة لجودة النوم ، بما في ذلك النعاس أثناء النهار والأرق والتعب.

شارك في الدراسة باحثون من ١٦١ مركز بحث وجامعات في جميع أنحاء العالم من بينهم الباحث حمدي مبارك من جامعة VU Amsterdam Center، تم توفير التمويل للدراسات الأولية المدرجة في التحليل الجيني من قبل المعهد الوطني الأمريكي للصحة العقلية والمعهد الوطني لتعاطي المخدرات، المنظمة العلمية الهولندية، مؤسسة الدماغ الهولندية والجامعة VU أمستردام، وجامعة فيو الاتحادية للتعليم والبحوث بألمانيا ومجلس البحوث السويدي والمجلس الوطني للصحة والبحوث الطبية بأستراليا.

## إكتشاف جينات جديدة للإكتئاب:

دراسة دولية يقود فريق البحث فيها باحثون من جامعة نورث كارولينا، ونشرت نتائجها ٢٦ إبريل ٢٠١٨، تم خلالها فحص «دي إن إيه» في ما يقرب من نصف مليون فرد، منهم ١٣٥ ألف يعانون من إضطرابات الإكتئاب، و ٣٤٤ ألف فرد يمثلون مجموعة ضابطة (كنترول control ). إكتشف الباحثون من خلال النتائج التي حصلوا عليها وجود تنوع جيني، هذا التنوع الجيني الجديد يزيد من مخاطر الإصابة الإكتئاب depression ، حيث وحسب ما ذكرته منظمة الصحة

العالمية فإن ٣٥٠ مليون شخص في العالم يعانون من إضطرابات الإحباط. في تلك الدراسة تم الكشف والتعرف علي أكثر من ضعف عدد جينات الإحباط المعروفة من قبل، بما يفترض هذا الكشف الجديد أن البشرية جميعاً عُرضة للإصابة بإضطرابات الإكتئاب والإحباط في أي وقت ولا ترتبط بالجنس أواللون أو العرق أو الوطن فقيراً كان أم غنياً، وذلك ما توفرت الظروف الملائمة لظهورها من بيئة وعوامل جينية وإسلوب معيشي وغيرها.

مضادات الإكتئاب التي يستخدمها المرضي حالياً تستهدف بالمصادفة الجذور الجينية للإحباط، لكن الجينات التي إكتشفها الباحثون في تلك الدراسة وعددها ٤٤ جين، سوف تساعد وتدل الباحثون علي إيجاد علاجات تستهدف بالفعل وبالضبط منشأ الإحباط ومن ثم تكون علاجات قوية وفعالة.

## جينات الأمومة:

الأمومة غريزة خلقها الله سبحانه وتعالي في الجينات، ومنذ أن أتم العلماء مشروع الجينوم البشري بالتوازي مع التطور في تقنيات الكشف عن وتعريف الجينات، يسعي الباحثون بإستمرار للكشف عن كل ما يتصف به الإنسان وما يكتسبه من خصائص، سواء حسنة أو سيئة وعلاقتها بالجينات، خاصة أن الجينات تتمثل في خاصيتين تبدوان متناقضتين، فهي مادة من جزيئات الحمض النووي «دي إن إيه»، ولكنها في الوقت نفسه هي أيضاً رموز لأشياء معنوية مثل الصحة والمرض والشجاعة، ومن ثم فإن تجاهل أحد تلك المفاهيم دون الآخر، لا يحقق التعريف الكامل عن الجينات.

عندما حاول العلماء البحث عن جينات للأمومة، قاموا بإجراء الأبحاث الخاصة عن علاقة الجينات بالأمومة، مستخدمين التقنيات الحديثة المتعلقة بالبيولوجيا الجزيئية وتتابعات القواعد بالجينوم. لاحظ العالمان «هيروتاكا

وكاتسـونوري» عنـدما قامـا بدراسـة ونشـرت نتائجهـا في مجلـة «الفسـيولوجيا والسلوك» وذلك في أكتوبر ٢٠٠٦، أن الفأر الذي قامت أمه بلعقه كثيراً وهو طفل، إكتسب هو بدوره هذا الميل للعق أطفاله كثيراً، كما يوضح التبني المعـاكس أن هـذا يعد شيئاً وراثياً غير جيني، حيث أن الفأر بـالتبني سـوف يتشـابه مـع أمـه الراعيـة في السلوك أكثر من أمه البيولوجية. وفي دراسـة قـام بهـا «مايكـل مينـي» إقتـرح فيهـا أن الجينات المسئولة عن سلوك الأمهات تجاه أطفالها، والتي يـتحكم في هـذه العمليـة هي «مستقبلات الأوكسيتوسين»، والتي تنشط بسهولة في الفئران التي تم لعقها وهـي صغار، حيث يعمل اللعق المبكر-لحد ما-علي تغيير حساسية الجينات المسئولة عن الأمومة مجازاً (والتي تتمثل هنا في لعق الأم لصغارها) إلي الإستروجين، تلك العملية غير معروف آليتها. ولكن وكما يقول العلماء أنها قد تتضمن نظـام دوبـامين المـخ، والدوبامين هو صورة مشابهة للإستروجين. هذا النظام يفسر حقيقة أن الحيوانات التي نشأت في بيئة محرومة تكون أكثر إستعداداً وعرضة للإدمان لبعض العقـاقير، والتي تعتبر المعوض للمخ من خلال الدوبامين.

عندما قامت الباحثة «دارلن فرانسيس» بتبديل سلالتين من الفئـران وهمـا مـن سلالة BALB وC57 ، وقامت بزراعة الفئران من سلالةC57 مباشـرة بعـد عمليـة التخصيب في رحم فئران من نفس سلالتها أو من سـلالةBALB ، ثـم نشـأت بعـد ذلك الفئران المولودة مع أمهات من سلالةBALB أو أمهـات مـن سـلالةC57 ، وبعـد هـذا التبنـي المعـاكس، إختبـرت فرانسـيس مهـارات الفئـران مـن خـلال إختبارات قياسية أو معيارية مختلفة المستوي بالمعمل، حيث خلصت الباحثة إلي أن الجينات هي المسئولة عن تحديد سلوكيات الفئران نحو الأم سواء البيولوجية أو بالتبني. وهذا يؤكد الرأي القائل بأن الجينات تعمل في ناحيتين فهي مـن ناحيـة خادمة البيئة والظروف المعيشية بقدر ما هي خادمة للوراثة من الناحيـة الأخـري، ولأن الجهاز المنظم للجينوم دائماً ما يهدف ويشجع أثنـاء عمليـة النمـو بتوجيـه

ووجوب أن تكون الجينات مستعدة في كل الأوقات لتلقي المعلومات من البيئة الخارجة عن أبوي الكائن الحي، ومن ثم علي الجينات بدورها أن تقوم بتكييف نشاطها تبعاً لها.

## جينات مشاعرالعطف:

العطف هو أحد المشاعر الإنسانية التي تتحكم فيها العديد من العوامل الجينية والعصبية، علي سبيل المثال إنخفاض مستوي هرمون «أوكسيتوسين oxytocin» عند البعض يعتبر مسئولاً عن إنعدام أو إضمحلال مشاعر العطف أو التعاطف والمشاركة الوجدانية (التبلد) لديهم. وكانت دراسات سابقة قد أوضحت أيضاً أن تدمير مناطق بالمخ عند البعض قد يتسبب في فقدانهم لمشاعر العطف تجاه الناس الآخرين. في تلك الدراسة الجديدة التي أجراها علماء من جامعة كامبريدج بالمملكة المتحدة بالإشتراك مع زملاء من معهد باستير وجامعة باريس ديديروت والمركز القومي الفرنسي للأبحاث العلمية ونشرت نتائجها في مجلة «التحولات النفسية Translational Psychiatry» في مارس ٢٠١٨. تناولت تلك الدراسة الجذور الجينية لمشاعر العطف، وذلك عن طريق مشاركة ٢٣ شركة للجينات قامت بجمع عينات اللعاب من ٤٦ ألف من عملائها، وأكملوا دراستهم مع هؤلاء العملاء مستخدمين إختبار يسمي «معامل التعاطف Empathy Quotient (EQ)» معهم أون لاين، هذا الإختبار ومعاملEQ قد تم قام بتصميمه باحثون من جامعة كامبريدج. إعتمد الباحثون علي أحد المفاتيح الهامة وهي ما خلصت إليه نتائج دراسات سابقة من ناحية أن المرأة اكثر في مشاعرالعطف والتعاطف من الرجل، لكن تلك الدراسة أوضحت أنه لا يوجد إختلاف جيني بين الجنسين يمكن الإعتماد عليه كسبب، وقد أكدت النتائج علي ما سبق وذكرته أبحاث عديدة من أن المشاعر الفياضة للمرأة والأكثر من الرجال ليست بسبب الوراثة أي الجينات، حيث لا يوجد إختلافات في الجينات المسئولة عن مشاعر العطف بين

الرجل والمرأة. ويرجع السبب في مستويات مشاعر العطف تلك بين الجنسين إلي عوامل أخري ثقافية مثل التنشئة الإجتماعية والتعليم أو عوامل بيولوجية غير وراثية مثل التأثيرات الهرمونية. هذا واكدت النتائج أن الإختلاف في مشاعر العطف بين البعض بسبب الوراثة تعدل فقط ١٠٪، بينما ٩٠٪ الأخري تعود للعوامل الأخري كما ذكرت. الدليل الأخير علي صحة النتائج التي خلص إليها العلماء، هو وبالنظر للأشخاص الذين يعانون من إضطرابات مرض التوحد ASD ، فقد كشف الباحثون أن مرضي التوحد لديهم مستوي متدني من مشاعر العطف، في الوقت نفسه لا توجد فروقات كبيرة في جينات العطف لديهم مقارنة بالأصحاء. تلك الدراسة قد اكدت علي أنه بالإمكان تشخيص بدقة كبيرة من سيكونون اكثر عرضة لمخاطر الإصابة بمرض التوحد من خلال قياس مستويات جينات العطف من الأطفال.

### جين يزيد من خطر تداعيات الإفلاس المالي:

خلال مؤتمر ECNP في برشلونة أكتوبر ٢٠١٨ . كشف العلماء عن وجود أحد أليلات – أنواع – الجين 5-HTTLRP القصير ويسمى 5-HTTLRPS ، هذا الجين يحمل تعليمات لإنتاج البروتينات الناقلة للسيروتونين Serotonin ، والتي هي مركز للعديد من العقاقير المضادة للإكتئاب SSRIS مثل البروزاك Prozac وباكسيل Paxil وغيرها . خلال تلك الدراسة أوضح العلماء أن النوع القصير من الجين لا يزيد كما هو مألوف في الأنواع الأخرى من خطر الضغوط الاجتماعية عند التعرض للإحباطات ، وإنما الحقيقة أنه يزيد فقط من عواقب الإفلاس والفشل المالي أو الخسائر المالية كما يحدث في البورصات ، وبالذات في كبار السن من الذكور .

### جينات التدين والروحانيات:

طبقاً لدراسات عديدة طُبقت علي التوائم والتي أشارت النتائج التي حصل عليها الباحثون أن التدين يتحدد وراثياً بدرجة قد تصل إلي ٤٠-٦٠٪، حيث أكد

العلماء علي وجود علاقة إرتباط مرتفعة قد تقترب من ٥٠٪ بالنسبة لنزعة التدين الداخلية والروحانية، حيث إكتشف الباحثون عن وجود جين تم تسميته طبقاً إلي ناقل مونوأمين الحويصلي vesicular monoamine transporter (VMAT) ومن ثم سمي الجين VMAT2 ، هذا الجين موجود علي الكروموسوم العاشر. الأفراد حاملي هذا الجين يكون لديهم قاعدة السيتوزين C في الوضع النيوكليوتيدي ٣٣٠٥٠ بديل عن قاعدة الأدنين A مما يجعل هؤلاء الافراد أكثر روحانية بقدر معقول. يشفر جين VMAT2 لبروتين يعمل علي زيادة إدخال أنواع من المونوأمينات مثل الدوبامين ليتجمع في الحويصلات المشبكية العصبية، مما يجعلها أكثر نشاطاً في العمل في سرعة الوصلات العصبية والعمل بصورة أفضل، وبالذات في الحالات الوجدانية والروحانية.

ولأن مستوي الدوبامين يكون منخفضاً في قشرة المخ بالمنطقة قبل الجبهية خاصة في مرضي باركنسون، لذلك فإن هؤلاء المرضي يكونوا أقل تديناً، وحيث أن الدوبامين أيضاً يعمل كمادة وسيطة في السلوك الخرافي والهلاوس، لذلك يرتبط معدله ببعض مثل تلك التصرفات في الافراد.

إستخدمت منذ عصور ما قبل التاريخ بعض العقاقير لأغراض دينية ولخلق روحانيات في الأفراد، تلك العقاقير تؤثر علي المخ وبالتالي سلوكيات الأفراد، ولا يزال لها تاثير ودور كبير خلال بعض الإحتفالات والممارسات الروحانية، والتي تكون مصحوبة بزيادة في نشاط في القشرة قبل الجبهية وكذلك إنخفاض في النشاط في منطقة الإرتباط المصاحبة لهدف في الفص الجداري، ومن ثم يتزايد التقمص العاطفي والطقوس الصوفية.

## نحن وراثياً نتاج ما نأكل:

تبني الكائنات الحية ما تحتويه من «دي إن إيه DNA » في خلاياها من

وحدات-لبنات-تسمي «نيوكليوتيدات» والتـي تتكـون مـن سـكر خماسـي وقاعـدة نيتروجينة وفوسفات، ويوجد أربعة أنواع من القواعد النيتروجينـة تُختصـر في أربعـة أحرف « A.G.C.T»، تُخزن المعلومات الوراثية عـلي الشـريط الـوراثي دي إن إيـه-الجينوم- في صورة تتابع sequence لتلك الأحرف حسب الجين والصـفة التـي يُعبر عنها، بحيث ومع التغيير في التتابع-ترتيب الأحرف-تتغيـر بالتـالي الوظيفـة، ومع وجود بعض الإستثناءات في صورة مرادفات لبعض شفرات codons والتـي تؤدي الي تكوين نفس الحمض الأميني-أحد وحـدات في سلسـة البـروتين، هـذا ويحتوي الجينوم في الكائنات الحية عـلي عـدد هائـل مـن الأحـرف، مـثلاً بعـض الكائنات الأولية-مثل الأميبا-يحتـوي جـزيء «دي إن إيـه» فيهـا عـلي عـدد مـن الأحرف تعادل ألف من الموسـوعة البريطانيـة وذلـك يُعتبـر مـن أسـرار الخـالق سبحانه وتعالي.

في بحث أجراه باحثون من جامعة أكسفورد ونُشرت نتائجـه في نـوفمبر ٢٠١٦ بمجلة «بيولوجيـا الجينـوم Genome Biology» أوضـحت النتـائج أن التركيـب الوراثي في دي إن إيه الكائن الحي يختلف حسب نوع الغذاء الذي يتناوله الكائن، بمعني أنه من المفروض-مثلاً-أن حيوان «الباندا» الذي يتغـذي عـلي النباتـات-النباتي-يختلف وراثياً عن نظيره الذي يتغـذي عـلي اللحـوم، لـذا ولإثبـات تلـك الفرضية إستخدم الباحثون مجموعتين مـن الطفيليـات الأوليـة حقيقيـات النـواة والتي تتميز بوجود سلف مشترك لهما من قبل كان يحصـل عـلي غـذاءه مـن مصـدر واحد ثم أصبحا مختلفين غذائياً بعد مرور سنين عديـدة وذلـك كنمـوذج للمقارنـة، حيث وجدوا أن تركيب دي إن إيه في الطفيليات التي كان غذاؤها من كمية كبيرة مـن النيتروجين وقليل من السكر قد تأثر كثيراً من ناحية تتابع الأحـرف فيـه بنـوع غـذاءه هذا، أي كثرت به القواعد النيتروجينية التي تحتوي علي نيتروجين أكثر، علي الجانـب الآخر، فإن مجموعة الطفيليات التي كان غذاؤها محتوياً قليلاً من النيتروجين وكثيراً

من السكر لم تتأثر كثيراً من ناحية التركيب الجيني في ال«دي إن إيه» بها.

سلطت تلك الدراسة الضوء علي حقيقة ما تمر به الكائنات الحية عموماً من تغيير مرتبط بنوع الغذاء الذي يتوافر في بيئة تلك الكائنات، وتعكس أيضاً عظمة الخالق في أن يهبها القدرة علي التكيف مع المتغيرات المناخية والبيئية التي تتعرض لها، وعلي ذلك فإن العلماء بإمكانهم إستنتاج-من خلال دراسة التتابع الجيني في دي إن إيه الكائن-نوع الغذاء الذي كان يعيش عليه، خاصة الكائنات المنقرضة.

كان من الواضح أنه أمر مُحير للعلماء وجود تباين وإختلافات في التركيب الوراثي وكذلك النظام الأيضي للكائنات قريبة الشبه ببعضها-كأفراد الإنسان-إلا أن تلك الدراسة قد فسرت الكثير من هذا الإختلاف، لكن بالرغم من ذلك فإن الباحثين أضافوا أنه ليس بالسهولة أن تكون نتائجهم هي المفسر الوحيد، حيث أنه يوجد عوامل أخري غير نوع الغذاء تؤثر علي التركيب الوراثي في «دي إن إيه» الكائنات الحية، لذا أوصوا بالمزيد من الدراسة خاصة علي الكائنات الأكثر تعقيداً كيما يتضح ما إذا كانت سوف تعطيهم نفس النتائج أم أخري؟.

## تأثيرالعوامل الوراثية علي السعرات التي يحصل عليها الشخص:

قام باحثون من كلية التكنولوجيا في ميونخ TUM بإجراء دراسة عن تأثير العوامل الوراثية علي كمية السعرات الحرارية التي يحصل عليها الشخص من الغذاء في الكربوهيدرات والدهون، ونشرت في سبتمبر ٢٠١٨. تناول الباحثون أكثر من عشرة آلاف مقالة علمية في هذا الموضوع، وقاموا بتحليل نتائجها، وخلصوا إلي أن ٣٩ بحث من العشرة آلاف أكدت وجود علاقة بين العوامل الوراثية ومقدار ما يستهلكه الفرد من طاقة كلية من الكربوهيدرات أو الدهون، حيث أثبتت وجود رابطة بين جين خاص بكتلة الجسم والسمنة FTO مع جين يسمي ميلانوكورتين٤ MC4R، هذان الجينين يؤثرا في إجمالي الطاقة التي يحصل عليها

ويستهلكها الجسم، بما يشير ويؤكد علي وجود علاقة بين جينات محـددة مرتبطـة بإجمالي السعرات التي يحصل عليها الجسم من المواد الكربوهيدراتية والدهون.

## حمية غذائية تطيل العمر:

أكدت دراسات عديدة علي أن نوع الغـذاء الـذي يتناولـه الأشـخاص يـؤثر في نشاط أو تعطيل الجينات وبالتالي ينعكس علي الصحة العامـة. كانـت سلسـلة مـن ستة أبحاث قد نشرت حديثاً في مارس ٢٠١٨ بالعديد من المجلات المتخصصـة وهـي: Gerontology. SeriesA:Biological Science and Medical Sciences في تلك المقالات العلمية أكد العلماء من خلال النتائج والإستنتاجات عن وجود علاقة بين الحمية الغذائية التي يستخدمها الأفراد في بلدان البحـر الأبـيض المتوسط والصحة العامة وطول العمر، والتي تنعكس إيجاباً علي تأخير الشـيخوخة. إحدي تلك المقالات العلمية كشفت عن الآليات التي تعمل من خلالها حميـة البحـر الأبيض المتوسط لأجل منح الحياة الصحة والشباب الـدائم، حيـث أظهـرت قيمـة وأهمية الدور الذي يلعبـه مسـاعد إنـزيم يسـمي coenzymeQ10 في هـذا الغـذاء، وكذلك العناصر التي تقلل من الإلتهاب، كما سلطت الدراسة الضوء عـلي مميـزات تلك في تلك الحمية الغذائية في كونها تعتمد علي الحبوب الكاملة والبقوليات الطازجة أو القليلة الطهي، و علي ما تحتويه كذلك من الخضروات الطازجة المتنوعة المصادر كأساس لهذا الغذاء، أيضاً إعتمادها علي الفواكه الطازجة بصورة يومية، وكذلك أهمية زيت الزيتون الجيد والنقي، والبندق والحبوب كمصادر للدهون في النظام الذي تتبعه تلك الحمية الغذائية، كما أوضحت أيضاً الدراسة علي أنه من مميزات تلـك الحميـة هو الإستهلاك المعتدل للأسماك، وكذلك تناول منتجـات الألبـان بكميـات قليلـة، أيضاً تناول اللحوم المصنعة في أضيق الحدود.

كانت دراسة قد أجراها باحثون من جامعة واشنطن في ولايـة سـانت لـويس قـد

أشارت إلي خمسة أدلة تؤكد إلي أن ما تحتويه حمية البحر الأبيض المتوسط الغذائية كنموذج ينتج عنها صحة وشباب دائم، أشارت تلك الأدلة علي القليل من الدهون في الغذاء الخاص بالحمية الغذائية ، وكذلك العناصر الموجودة بها والتي تحمي الجسم من ضغوط إجهاد التي تأتي بفعل تفاعلات الأكسدة والإلتهاب، كذلك تأثيرها في تعديل وضبط عوامل النمو والتي من شانها التقليل من وتحجيم محفزات السرطان، واخيراً تثبيطها لمسارات الأيض للعناصر الغذائية عن طريق الحد من الحمض الأميني وكذلك تلك التي تدخل الميكروبات الموجودة بالأمعاء كوسيط في إنتاجها، والتي تقوم الجينات مع الغذاء والبيئة بالتالي بالتحكم فيها وتنظيمها ومن ثم تعكس تلك الآليات فعالية وأهمية حمية البحر الأبيض المتوسط الغذائية.

## الجينات وإرتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي القاتل:

من المعروف أن مرض ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي لا يمكن علاجه ويتطلب زراعة القلب أو الرئة. توصل علماء إلى تحديد وتعريف الجينات المسؤولة عن الإصابة بأحد أمراض القلب القاتلة وهو ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي، الذي لا يصعب علاجه ويتطلب زرع قلب أو رئتين للمريض، وغالبا ما يرفض جسم المريض الأعضاء التي يتم زراعتها في نهاية الأمر خاصة في حالة زرع رئتين.ويودي هذا المرض بحياة ٥٠ بالمائة من المصابين به في ظرف لا يتجاوز خمس سنوات، وما زال السبب وراء الاصابة بهذا المرض مجهولا بصورة كبيرة، لكن العلماء الآن يؤكدون أنهم اكتشفوا خمسة جينات هي السبب في الإصابة بارتفاع ضغط دم الشريان الرئوي.

ويقول الباحثون إن هذه النتائج قد تؤدي إلى الكشف المبكر عن المرض ومن ثم التوصل لعلاجات جديدة في نهاية الأمر. ينتج عن إرتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي تصلب وتضخم الشرايين التي تنقل الدم من القلب إلى الرئتين، مما يؤدي في النهاية إلى قصور أو فشل في القلب، ويصيب حاليًا حوالي ٦٥٠٠ شخص في

بريطانيا وحدها.

وغالبا ما يتم تشخيصه لدى الأشخاص الذين يعانون من أمراض أخرى في القلب أو الرئة، كما أنه يمكن أن يصيب الناس في أي عمر، ويظل سبب الإصابة به مجهولا في حوالي ٢٠ بالمائة من الحالات.

وجد العلماء أن طفرات تحدث في خمسة من الجينات وهي المسؤولة عن هذا المرض القاتل، وقام العلماء في هذا البحث الأخير، الذي نُشر في دورية Nature Communications١٦ إبريل ٢٠١٨ بأكبر دراسة جينية للمرض من خلال تحليل الجينوم، وهو التتابع أو التسلسل الفريد للحمض النووي للشخص، في أكثر من ١٠٠٠ مريض بارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي والذي كان غير معروف الأسباب.

وقد إكتشف الباحثون من خلال النتائج التي حصلوا عليها أن الطفرات التي تحدث لخمسة جينات كانت هي المسؤولة عن التسبب في المرض لدى هؤلاء الأشخاص، وكان هناك أربعة جينات لم تكن معروفة في السابق بأنها متورطة في التسبب بالمرض.وأضاف الباحثون أن هذه الجينات تفشل في إنتاج البروتينات المطلوبة بشكل فعال لبنية ووظيفة وتنظيم أنسجة الجسم.

ويعد تحديد طبيعة هذه الجينات والطفرات الجديدة التي تحدث فيها تُخبرك عن سبب المرض، وبما يسمح هذا لك بتصميم وطرح طرق جديدة محتملة لعلاج هذا المرض لأن لديك معرفة جيدة حول ما الذي يسببه بالفعل في الحالات التي تجد فيها هذه الطفرات.

كان هذا البحث جزءا من دراسة تجريبية لمشروع ١٠٠ ألف جينوم، وهو المبادرة الضخمة التي تركز على فهم علم الوراثة للسرطان والأمراض النادرة. حيث أنه ومن خلال دراسة دور التباين الجيني النادر في الأمراض، يمكننا فهم

أفضل لعلم الأمراض نفسه، والذي يمكن أن يساعد في التشخيص المبكر وفي وضع أنظمة لعلاجات فعالة.

## دراسة جديدة عن علاقة الجينات بضغط الدم:

ضمن عوامل الخطر والمسببة لإرتفاع ضغط الدم هي قلة-أو عدم-ممارسة الرياضة، وإدمان الكحول، والتدخين، وتناول غذاء غير صحي، والإجهاد، وكذلك الوزن الزائد (السمنة)، لكن لحسن الحظ فإن تلك العوامل يمكن التحكم فيها وتغييرها، لكن الجنس والنوع وكذلك الجينات، وعمر الشخص وهي جميعها عوامل أخري تؤثر في ضغط الدم، وللأسف لا يمكن تغييرها. في دراسة جديدة قام بإجرائها علماء من جامعة الملكة ماري في لندن بالإشتراك مع الكلية الملكية في لندن بالمملكة المتحدة، حيث قاموا بمراجعة المعلومات الجينية لأكثر من مليون فرد من البنك الحيوي البريطاني UK Biobank حيث كشفت الإحصائيات والتحليل عن وجود ٥٣٥ مكان جيني هي المسئولة عن إرتفاع ضغط الدم لدي المرضي. تمثل تلك الأماكن الجينية ما يقرب من ٢٧٪ من ضغط الدم الوراثي، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «نيتشر الوراثية Nature Genetics» في سبتمبر ٢٠١٨. أوضحت نتائج الدراسة عن أهمية التعرف علي تلك الأشخاص الذين يحملون أماكن جينية والمسئولة عن إرتفاع ضغط الدم، بحيث يكون بالإمكان إنقاذهم من السكتات الدماغية أو الأزمات القلبية، عن طريق تغيير نمط معيشتهم وأسلوب حياتهم lifestyleوعلاجهم قبل إستفحال المشكلة.

## جينات تحدد لون الشعر في الإنسان:

فريق من العلماء من الكلية الملكية في لندن ومن مركز روتردام الطبي في جامعة Erasmus MC إكتشفوا ١٢٤ جين تلعب دوراً رئيسياً في تحديد لون الشعر في الإنسان وتعتبر هي المسئولة عن التنوع الوراثي في ألوان الشعر المختلفة، هذا

ويعتبر هذا الكشف من الاهمية أيضاً في فهم أوسع عن سبب العديد مـن السـرطانات العنيفة منها سرطان الجلد الميلانوما وسرطان الخصية وسرطان البروستاتا وسرطان المبيض، وكذلك في مجال علوم الطب الشرعي. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة تلك الدراسة في مجلة Nature Genetics ١٧ إبريل ٢٠١٨.

قام الباحثون بفحص «دي إن إيه» في ٣٠٠ ألف فرد ذات أصـول أوربيـة، مـن خـلال الحصـول عـلي معلومـات مـن بنـك UK Biobank و .MeInc و Trait Genetics Consortium، ثم قاموا بمقارنة المجموعات مع المعلومات المخزنة لملايين المواقع للجينوم البشري. إكتشف البـاحثون ١٢٤ جـين وتـم تحديـدها والتاكد من علاقتها ومسئوليتها عن تحديد لون الشعر في الإنسان، وتبـين أن ١٠٠ جين منهم جديدة ولم يتم التعرف عليها من قبل. هـذا ويقـول البـاحثون انـه ومـن خلال هذا الإكتشاف يمكن أيضاً تحديد وبدقة كبيـرة اللـون الـذي سـوف يكـون عليه شعر الإنسان من خلال فحص الجينات بالجينوم.

## آلية التحكم في الجينات عند إستنساخ النعجة «دوللي»:

نجح «إيان ويلموت» وزملاءه في معهد روسلين بالقرب مـن أدنبـرة في الخـامس من يوليو عام ١٩٩٦، من أخذ خلية ثديية من نعجة تبلغ من العمر ست سـنوات، ثـم نزعوا منها النواة-دي إن إيه-والذي يبلغ قطره ٢.٥ علي البليون من المتـر بإسـتخدام آلات ماصة ميكروسكوبية بقطر داخـلي مماثـل لحجـم البويضـة نفسـها. ثـم قـاموا بإستبدالها بالملحقات الجينية المعتادة للخلية (٢.٣ متر) أو يزيـد عـن دي إن إيـه في المجمل حوالي ٨ بيكوجرام، بما يساوي واحد علي ٨ تريليون من الجرام، ممـا كـان لتلك الجراحة توابع عـلي المسـتوي الجزيئـي: وتـم الحقـن بالبويضـة، وحيـث أن البويضة يتم حمايتها بآلاف مـن العضـيات فيهـا مثـل الميتوكونـدريا (جزيئـات تمـد بالطاقة) بالإضافة إلي ملايين أخـري مـن الجزيئـات. وعـن طريـق خـداع البويضـة

وجعلها تسلك علي أنها جنين ينمو داخل كـل خليـة مـن خلايـا الجنـين عـن طريـق الصدمة الكهربية، إستطاع ويلموت وفريق البحث من التحكم في آليات بـدء ووقـف عمل الجينات في الوقت المناسـب، وفي المنـاطق النشـطة مـن النـواة، بمـا جعلهـم ينجحون في إخضاع الأنسجة والأعضاء والتراكيب الأخري. وتمكن فريق العمل من حث البويضة علي تشغيل الجينات المقدمة لها حديثاً والتي عـادة مـا تكـون في حالـة نشاط بالجنين، في المقابل تم إيقاف الجينات التي تعمل فقط في الخلايا البالغـة، مـع مراعاة عدم الإخلال بطريقة إنتظام وتحرك الجينات. هذا ويعود نجاح فريق البحـث بسبب إكتشاف أنه عند تجويع الخليـة المانحـة لجـزيء«دي إن إيـه» كانـت خطـوة ضرورية حيث أتيحت لها الفرصة لتتطور وتنمو بصورة طبيعية. ونجح فريق البحـث في الوصول لولادة النعجة «دوللي» بالإستنساخ وكانـت التسـمية بهـذا الإسـم –كمـا يقول ويلموت–إعجاباً بالمطربة الأمريكية الجميلـة «دولي بـارتون» رشـيقة القـوام. وحقنوها في بويضة نعجة ثانية، وبعد ذلك زرعوها في رحم نعجة ثالثة. صحيح أنه قد تطلب هذا الأمر نحو ٢٧٠ محاولة فاشلة قبل أن ينجح إستنساخ دوللي، وأكثـر تلـك المحاولات الفاشلة حدثت في مرحلة الغرس، إلا أن ٣٠٪ من كل الحيوانـات التـي إستنسخت بعد نجاح إستنساخ دوللي قد ولدت وبها شذوذات خطيرة، حتي النعجـة دوللي قد ولدت وفيها التيلوميرات قصيرة مقارنة بالنعاج المولودة بالطريقة الطبيعيـة، مما يدل علي أن الإستنساخ قد يعطي عيوباً لا تظهر إلا بعد سنين.

## الجينات البشرية تبقى نشطة بعد الوفاة:

كشفت دراسة حديثة أن الخلايا البشرية تبقى نشطة بعد وفـاة الإنسـان.وكـان فريق علمي دولي قد أكد بعد تحليل عينات بشرية بعد الوفاة إزديـاد نشـاط بعـض الجينات، وتم نشر هذه الدراسة في دورية ناتشر كومينكاشنز.ويأمل هؤلاء العلماء في تطوير هذا الكشف إلى أداة جديدة تساعد في عمليات الطب الشـرعي، بجانـب توفير بيانات هامة لعلمـاء أخـرين يجـرون دراسـات عـلى الجسـم البشـري بعـد

الوفاة.الاكتشاف الجديد يمكن أن يساعد في أعمال الطب الشرعي وتحديد اسباب وتوقيت الوفاويقدم فهم نشاط الجينات رؤية كاملة عن ما تقوم به الخلايا البشرية والأنسجة وأعضاء الإنسان سواء في الصحة والموت.

## كيف انتقلت جينات الإنسان المنقرض إلينا :

تتواجد الجينات بداخل الحمض النووي «دي إن إيه» الموجود في خلايا الإنسان وعند تنشيطها ينتج عنها جزئ يسمى نسخة الحمض النووي الريبوزي «آر إن إيهRNA »وهو واحد من ثلاثة جزيئات ضخمة بيولوجية تُعتبر أساسيّة لكل أشكال الحياة.وتتحكم بعض من الحمض النووي الريبوزي مباشرة في العمليات التي تجري في الخلية، ولكن معظم هذا الحمض يصبح منتجا للبروتينات.ويقيس العلماء غالبا الحمض النووي الريبوزي عندما يرغبون في معرفة ما يحدث في خلايا جسم الإنسان، إلا أن الحصول على عينات لدراستها ليس أمرا سهلاً.

هذا ويمكن القول أن دراسة عينات مأخوذة بعد الوفاة يمكن أن توفر رؤى هامة عن الأعمال الداخلية في الجسم،حيث من السهل نسبيا الحصول على عينة من الدم، لكن اقتطاع جزء من الذراع أو غرس إبرة في قلب أو كبد إنسان حي ليس أمرا عاديا.لذلك يعتمد العلماء إلى حد ما على المصادر الوفيرة للخلايا والأنسجة البشرية التي يمكن الحصول عليها من الإنسان بعد الموت.في حين أن دراسة عينات ما بعد الوفاة يمكن أن توفر رؤى هامة عن نشاط الخلايا في الجسم، إلا أنه من غير الواضح بعد إذا كانت هذه العينات تعكس حقا ما يجري في الجسم أثناء الحياة.والعامل الآخر المربك هو أن العلماء لا يحصلون دائما على العينات بعد الوفاة مباشرة، ويتم حفظ الجسم لإجراء فحص ما بعد الوفاة ويمكن عندها أخذ العينات لذلك فإن تأثيرها يكون غير واضح.وهذا الاعتماد على العينات المحفوظة بعد الوفاة يثير قلق البروفيسور «رودريك جيجو» عالم الأحياء في معهد برشلونة للعلوم والتكنولوجيا

وفريقه.

ولمعرفة إذا كان هذا يحدث بالفعل، استخدم الفريق الجيل القادم من تتابع القواعد–تسلسل– الحمض النووي الريبوزي آر إن إيه ، لاكتشاف وجود وكمية جزيئات هذا الحمض في العينات الحيوية في لحظة ما، وذلك على عينات ما بعد الوفاة التي تم جمعها خلال ٢٤ ساعة من الوفاة وعلى مجموعة فرعية من عينات الدم التي تم جمعها من بعض المرضى قبل الوفاة.

هذا وقد قدمت تلك الدراسة مجموعة تنبؤات لتغيرات في مستوى الحمض النووي الريبوزي بعد الوفاة لمجموعة متنوعة من الأنسجة المدروسة وأوضح البروفسور جيجو، أن ما تم اكتشافه كان مفاجئا.وأضاف أنه يوجد «هناك رد فعل للخلايا على وفاة الفرد، ونحن نرى بعض المسارات، وبعض الجينات النشطة وهذا يعني أنه في وقت ما بعد الموت لا يزال هناك بعض النشاط على مستوى نسخ الحمض النووي الريبوزي».

على الرغم من أن السبب الدقيق لبقاء الجينات نشطة بعد الموت غير واضح، إلا أن «جيجو» يقدم تفسيرا واحد ممكنا لهذا، وهو أن واحدا من التغييرات الرئيسية يرجع إلى وقف تدفق الدم، ولذلك ربما التغيير البيئي الرئيسي هو نقص كمية الأكسجين التي تصل للخلايا، ولكن ليس هناك دليل على ذلك. وفي الوقت الذي جاءت فيه البيانات متسقة في مختلف الجثث، ويمكن تقدير التنبؤات الدقيقة لتغيرات مستوى الحمض النووي الريبوزي منذ الوفاة، فإن جيجو يوضح أن هناك حاجة إلى مزيد من العمل قبل تطبيقه في الطب الشرعي على أرض الواقع.وأضاف :«يتطلب ذلك المزيد من التحقيق وفترات أطول بعد الوفاة وليس ٢٤ ساعة فقط وعمر الفرد وسبب الوفاة، وكلها ستحتاج الى أن تؤخذ فى الاعتبار اذا كنا نريد تحويل ذلك الى أداة مفيدة».

## تغيير جيني السبب في تمدد وإتساع وتطور المخ في الإنسان:

نشرت مجلة «الخلية Cell » بحثين في ٣١ مايو ٢٠١٨، قام بإجرائهما باحثون من جامعة أمستردام وجامعة كاليفورنيا-سانتا كروز. إستطاع الباحثون خلال هذه الدراسة من تعريف عائلة جديدة من الجينات تسمي NOTCH2NL والتي أصبح لها دوراً غاية في الأهمية في نمو وتطور قشرة المخ في الإنسان، وهي السبب في الدفع ناحية-توجيه-تطور وإتساع الامخاخ. كشف العلماء عن أن جينات NOTCH2NL تعمل علي تأخير-الإبطاء-من التمييز في الخلايا الجذعية حتي لا تصبح خلايا عصبية، مما يؤدي إلي المزيد من تكون العصبونات طوال فترة النمو والتطور. هذه الجينات NOTCH2NL حصرية في الإنسان فقط، وتعبر بصورة كبيرة في الخلايا الجذعية العصبية في قشرة الدماغ، كما تعتبر تلك الجينات جزء من الجينوم يشترك ويساهم في إضطرابات النمو التي تحدث في الأعصاب.

توصل الباحثون خلال النتائج التي حصلوا عليها خلال تلك الدراسة من عدم وجود جينات NOTCH2NL في دي إن إيه قرود الماكاك، وكذلك الرئيسيات الأخري الأقرب للإنسان مثل الغوريلا والشمبانزي. ومن خلال تتبع التاريخ التطوري لجينات NOTCH2NL تبين للباحثين من أن عملية التحول الجيني gene conversion هي المسئولة عن إعادة إزدواج repairing النسخة المعطلة من جينات NOTCH2NL، والتي نشأت في جينات الخلايا العصبية أصلاً في صورة مزدوجة جزئياً وذلك أثناء نموها وتطورها وتسمي NOTCH2 ، هذا الإزدواج يحدث فقط في الإنسان، والتي قدر أنه حدث منذ ٣-٤ ملايين سنة مضت، وهي نفس الفترة التي إكتشفت وأثبت الجيولوجيين من وجود حفريات تؤكد فيها بداية إتساع الأمخاخ في الإنسان، ثم أعقبها حدوث إزدواج في تلك الجينات، لكن حدث ذلك قبل أن ننفصل السلف المشترك وهو إنسان نياندرتال Neanderthals وقد

حدث وتضاعف فيها جينات NOTCH2NL لأكثر من الضعف.

قام فريق البحث بعمل التسلسل-التتابع-الجيني للحمض النووي «آر إن إيه RNA » للتعرف علي الجينات الخاصة في الإنسان المميتة في قشرة الدماغ، حيث كشف الباحثون وجود ٣٥ من الجينات الجديدة-الفريدة-والخاصة بالإنسان والتي تنشط خلال مرحلة نمو وتطور قشرة الدماغ في الإنسان، ومن ضمنها جينات NOTCH2NL،والتي لا يزال يحيطها الغموض عن مكانها في الجينوم. ومن خلال عمل التسلسل الجيني وكذلك دراسة التتابع النيوكليوتيدي، إكتشف الباحثون وجود ثمانية نسخ من جينات NOTCH2NL في الإنسان، ويتوقع الباحثون كشف المزيد حيث تختلف كل نسخة من تلك الجينات قليلاً في التتابع النيوكليوتيدي عن الأخري، لكن يظل سبب تأثير هذا الإختلاف غامضاً حتي وقت تلك الدراسة.

الفصل الخامس



# الجينات وعلاقتها بمرض السرطان

## دور الجينات في تحول الخلايا للسرطان:

العديد من التفسيرات المتنوعة والمختلفة قد سلطت الضوء علي ما يحدث بالخلية علي المستوي الجزيئي حتي تتحول إلي خلية سرطانية، أهم تلك التفسيرات هي أن الخلية تحتوي علي أربعة أنواع من الجينات هي الجينات المفتاح key genes، وكذلك تعتبر المسئولة عن عملية إنقسام الخلية، تلك الجينات هي كما يلي:

١-**جينات السرطان «إنكوجين Oncogenes»**: وهي التي تعطي الأمر للخلية وتدفعها للإنقسام.

٢-**الجينات الكابحة-المثبطة- للسرطان tumor suppressor genes**: وهي توجه الخلية وتتحكم كذلك في التوقيت الذي تتوقف فيه الخلية عن الإنقسام.

٣-**الجينات الإنتحارية suicide genes**: وهي التي تتحكم في الموت المبرمج للخلية apoptosis، والتي تجعل الخلية تقتل نفسها إذا ما حدث شيء

خطأ بها ويخشي أن يمتد للخلايا المجاورة، أو عندما تسبب ضرر علي الخلايا الأخري، مما يجعلها تنتحر الخلية حماية للخلايا الأخري.

**٤-جينات إصلاح ما يفسد أو يتلف من DNA**: وتسمي جينات الإصلاح DNA-repair genes

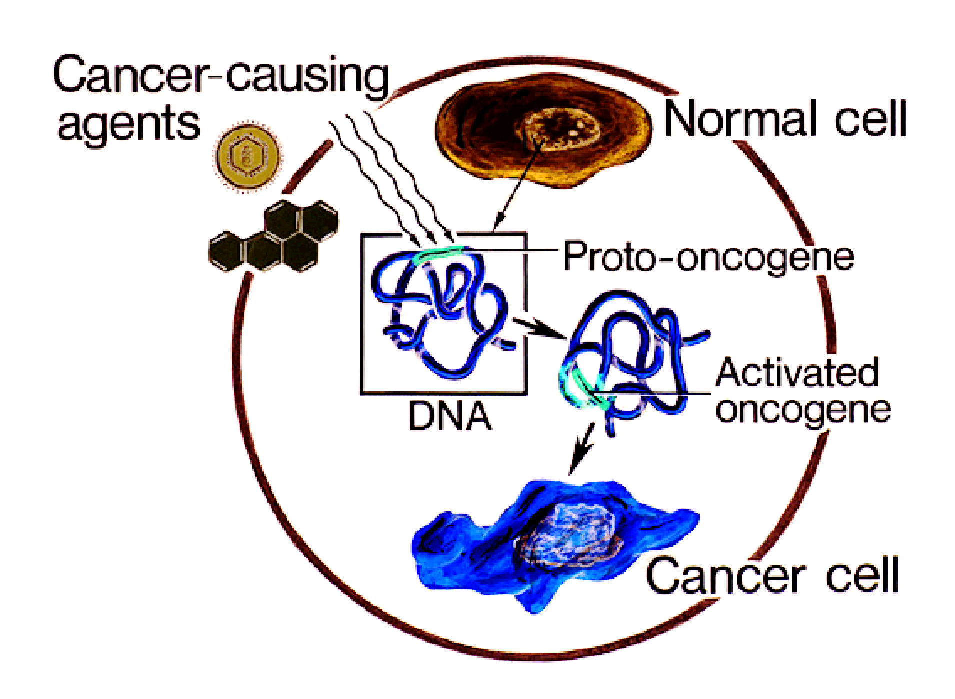
ويحدث السرطان أو تحول الخلايا إلي سرطانية، عندما تفشل جينات الإصلاح بالخلية، أو تكون غير قادرة علي إصلاح ما فسد أو تلف في DNA، أوتكون أيضاً غير قادرة علي تفعيل الإنتحار الذاتي، وكذلك يحث السرطان عندما يتم عرقلة او تعطيل عمل الجينات المثبطة للسرطان ومن ثم تنشط الإنكوجينات وتعمل، وسنتاول تلك الجينات وشرحها بالتفصيل كما يلي:

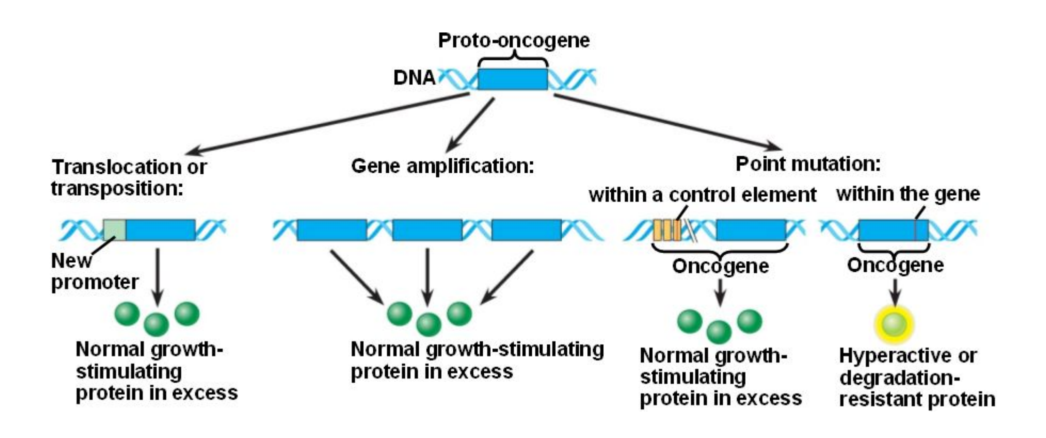
**أولاً: جينات السرطان «أونكوجينات» Oncogenes**

يعتقد العلماء أن جينات السرطان oncogenes، ضرورية لحدوث السرطان، يوجد العديد من تلك الجينات السرطانية والتي تلعب دور هام في حدوث العديد من السرطانات المختلفة، وأغلبها موجودة طبيعياً في الخلايا العادية-السليمة-في صورة جينات أولية للسرطان أو المسرطنات الأولية «بروتوأنكوجين proto-oncogenes، وهي عبارة عن نسخ versions، حميدة من جينات السرطان، لها أهمية وكذلك ضرورة لنمو الخلايا ومن ثم سلامة الجسم، فإذا حدث وتعرضت الخلايا لحدوث طفرات والتي تحدث طبيعاً طوال الوقت، لكن معدل حدوثها بتلك الطريقة الطبيعية ضئيل للغاية، لكن قد يحدث تسريع في معدل تلك الطفرات عن طريق التعرض للإشعاع، أو عن طريق بعض الكيماويات، حيث يحدثا تحطيم في DNA، أو عن طريق الإصابة ببعض الفيروسات التي تسبب سرطان. تتحول تلك الجينات الأولية للسرطان إلي جينات سرطانية أو المسرطنات oncogenes. تستمد العديد من جينات السرطان «إنكوجينات» الشق الأول من إسمها من حروف، مثلاً يوجد جين ميك «c-Myc» وهو جين

خلوي، أما جين راس«v-Ras» فهو نسخة فيروسية للجين Ras، أيضـاً جـين «H-ras» فهو جين بشري حتي يمكن تمييزه عن مثيلاته الموجودة في الأنواع الأخري غير الإنسان.

تلعب جينات السرطان «أنكوجينـات» دوراً هامـاً في مجـال البيوتكنولـوجي، وذلك لما يسببه مرض السرطان من تأثير كبير في عدد الوفيات الكبير من البشـر في كافة أنحاء العالم وعلي كل المستويات المعيشـية سـنويا، سـواء في البلـدان الغنيـة والمتقدمة أو الفقيرة المتخلفة (شكل ٦١).






شكل (٦١) يوضح الجينات الأولية للسرطان ومراحل تطورها

بعض العلماء وصفوا العلاقة بين الجينات المسرطنة والجينات الكابحة للسرطان بأجزاء في تركيب السيارة، والتي تماثل الجينات المسرطنة منها دواسة البنزين، بحيث إذا حدث بتلك الجينات طفرة، فإنها تماثل الضغط المستمر علي الدواسة، ولأقصي حد، ومن ثم ترسل للخلايا إشارات كي تستمر في الإنقسام والنمو، ودون توقف، في المقابل فإن الجينات الكابحة للسرطان، تماثل الفرامل، حيث تعمل علي الحد من نمو الخلايا المستمر، وإذا حدث بتلك الجينات الكابحة للسرطان طفرة، فإنها كما لو أن الفرامل تعطلت-سابت-ومن ثم تستمر الخلايا في الإنقسام والنمو دون توقف،مكونة ورماً سرطانياً.

## دراسات جديدة عن دور «دي إن إيه» الزائد في تحفيز الإنكوجينات:

لما كانت إستجابة سرطان المخ العنيف «جليوبلاستوما glioblastoma (GBM) ضعيفة جداً، والذي يترتب عليه أن ٥١٪ من المرضي يعيشون فقط عامين نظراً لمقاومة سرطان جليوبلاستوما للعلاج. في تلك الدراسة التي شاركت

فيها العديد من المؤسسات البحثية، يقودهم البروفيسور «رويل فيرهاك Roel Verhaak من معهد جاكسون JAX بمحاولة التعرف علي مسارات جديدة يمكن من خلالها إستهدافها لتعطيل أو غلق block تطور هذا النوع من السرطان. نشرت نتائج الدراسة في مجلة Nature Genetics ٢٣ إبريل ٢٠١٨.

في تلك الدراسة، خلص الباحثون إلي ان تطور وإنتشار ورم المخ جليوبلاستوما السرطاني يرجع إلي جينات محفزة وهي «الإنكوجينات oncogenes » تلك الجينات موجودة علي أجزاء من دي إن إيه خارج الكروموسوم تسمي extrachromosomal DNA (ecDNA) . من خلال قيامهم بالبحث مستخدمين مزارع الخلايا وفئران PDX mouse حقنت بخلايا ورمية ماخوذة من مريض سرطان المخ جليوبلاستوما كنموذج للتجارب، أوضحت النتائج أنه في حالات قليلة كانت اعداد الإنكوجينات مختلفة في حالات أورام جليوبلاستوما السرطانية في مزارع الخلايا أو فئران التجارب، وإذا حدث وزاد الإنكوجين او تضاعف فإنه يسبب ويساعد في بقاء السرطان، لذا فإن الإختلافات في تضاعف الجين تعد ذات أهمية كبيرة. الإختلافات في تضاعف الإنكوجين، جعلت الباحثون يكتشفون أنها هي السبب في الإختلافات الناتجة عن الإنكوجينات لم تكن جزءاً من تتابعات الكروموسوم في سرطان جليوبلاستوما كما هي في المعتاد، وبدلاً من ذلك وجدت اجزاء حلقية من «دي إن إيه» تسمي دي إن إيه الزائد عن الكروموسوم ecDNA، تلك الأجزاء لا توجد في الخلايا السليمة، ومن ثم فهي السبب في الزيادة الكبيرة للتعبير الجيني للإنكوجينات. وعن طريق الفحص بصورة أوسع، أوضحت النتائج في حالات كثيرة حدوث تضاعف للإنكوجين بأورام جليوبلاستوما السرطاني وبها عناصر ecDNA ، تلك العناصر تم رؤيتها منذ اكثر من خمسون عاماً في الخلايا السرطانية ميكروسكوبياً، لكن لم يعرف وقتها كيفية نشأتها ومكان تكوينها الأول. علي عكس دي إن إيه

الكروموسومي الذي ينتقل للخليتان البنويتان الجديدتان ، فإن ecDNA يتم توارثه عشوائياً، ففي بعض الأحيان تتوارثه كلا من الخليتين البنويتين ecDNA daughter cells وفي أحيان أخري فإنه يوجد فقط في إحدي الخليتين فقط دون الأخري. تلك النتائج لفتت نظر الباحثين لأهميةecDNA ومن ثم فإنه مستقبلاً سوف يفسر السر في صعوبة علاج سرطان المخ العنيف جليوبلاستوما المقاوم للعلاج، هذا إضافة إلي معرفة لماذا وكيف تتكون عناصر ecDNA الأمر الذي سوف يؤدي للتوصل إلي طرق تعطل block آليات تكوينها وإكتشاف علاجات فعالة لسرطان الجليوبلاستوما.

## أهم أنواع جينات السرطان:

١-إرب «**erb**» =تشفر لعائلة من البروتينات، منها «erbB2» وتسمي أيضاً «NEU»، وهي مرتبطة بسرطان الثدي.

٢-**ميك** «**Myc**» وهو يشفر لبروتين يوجد في نواة الخلية، ويعتبر من أوائل الجينات التي تم التعرف عليها، و الفأر الذي وجد أنه يحمل هذا الجين يسمي بالفأر العبرجيني transgenic mouth، وكان أول نموذج لمرض عبر جيني transgenic disease.

٣-**فوس** «**Fos**»: وهو يشفر لبروتين نووي

٤-**راس** «**Ras**»: وهو يشفر لبروتين موجود في غشاء الخلية، ويرتبط بسلسلة-شلال cascade، من بروتين الكايناز kinase، وتلك عبارة عن سلسلة من الإنزيمات، عندما يبدأ الإنزيم الأول عمله يقوم سريعاً بتحفيز الإنزيم الثاني، والثاني بدوره يحفز الثالث، وهكذا، تلك الإنزيمات تقوم بتنظيم regulates العديد من وظائف الخلية في نموها وكذلك عند تشكلها وتمايزها differentiation.

## دراسات جديدة لإستخدام جين «ميك Myc» في علاج السرطان:

### ١-حث الخلية علي الإنتحار:

باحثون من جامعة Wurzburg بألمانيا، ومن جامعة هلسنكي في فنلندا، إفترضوا في دراسة موسعة علي جين السرطان «ميك Myc» يمكنه أن يدفع-يأمرها-الخلية علي أن تنتحر suicide، وذلك عن طريق تنشيط أو تفعيل عمل الجينات التي تدعم بقاء الخلية، ذلك الإكتشاف-كما يقول الباحثون-سوف يعطي او يمنح فرصة جديدة لإكتشاف علاجات جديدة من شانها أن تكون قادرة علي أن تتحكم في switch وتحويل جينMyc من جين يدفع لحدوث سرطان بالخلايا إلي جين يدفع الخلايا السرطانية علي الإنتحار، من خلال عملية تسمي الموت المبرمج commanding apoptosis، المعروف أن جينMyc يتحكم في الخلايا عن طريق أنه يقود التعبير الجيني في كل عشرة جينات بنواة الخلية السرطانية.

في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون أن جينMyc يحرك الجينات القاتلة، الأمر الذي يعتبره فريق بمثابة الإقتراب من إقتلاع أصل المشكلة في السرطان، فقد إفترضوا أن جينMyc يمكنه جعل خلايا السرطان أكثر عرضة للموت، عن طريق قيامه بقمع repression الجينات الهامة لبقاء الخلية حية، وحيث أن جينMyc يشغل أماكن التحكم للآلاف من الجينات بالجينوم، تلك الجينات تعمل معاً في منظومة وتوافق مع الجينات الغالقة لها وهي جين ماكس Max، وجين Miz-1، والتي تقوم بغلق turn off، أو تفتح turn on الجينات التي تنتج mRNA، ومن ثم البروتينات الجديدة، تلك البروتينات هي التي تتولي توفير طاقة أيض الخلية وكذلك برنامج إنقسامها، وأيضاً توجيه الأمر للخلية للموت الذاتي، إذا ما إحتاج الامر لذلك.

ولما كان مستوي جينMyc ومصدر قوته أصبح كبيراً في السرطان، لذلك فإن الخلايا تبدأ في الإنقسام بشكل أكثر توسعاً، وترفض الموت، مما يؤدي إلي النمو السريع للأورام السرطانية، لذلك إختبر فريق البحث نسخة تجريبية من جين Myc، والتي تشترك مع جين Max، لكنها قاومت العمل-إمتنعت-مع جين -Miz 1، الامر الذي جعل فريق البحث يستخدم حزمة من جزيئات وهي RNAi molecules، تعمل علي شد وربط الجينات محل الإهتمام، وذلك لغلقها، حيث توصل الباحثون إلي منفذ أو طريق لبروتين نووي وبروتين يتحكم في الجين يسمي SFR، ومن ثم يمكن توجيه جينMyc في جعله يتحكم أكثر في غلق turn off بأكثر منه فتح turn on الجينات، وذلك يعتبر المفتاح للتحكم في موت الخلية، ذلك الإكتشاف الجديد، يفترض ظهور أدوية في المستقبل تتحكم في نشاط جينات البقاء أو الحياة بالخلية، مما سوف يحفز النشاط القاتل لجينMyc في خلايا الورم السرطانية ، نشرت نتائج تلك اللدراسة في مجلة EMBO، في إبريل .٢٠١٥

**٢-علاج قوي لوقف مسار جين السرطان ميك:**

علماء من جامعة ولاية ميشيجان قاموا بإستخدام عقار جديد واعد يوقف جين السرطان الذي يرتبط عمله في حالة الإصابة بالسمنة، حيث يحفز علي الإصابة بسرطان الثدي وسرطان الرئة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة أبحاث الوقاية من السرطان Cancer Prevention Resarch في ٢٦ مارس ٢٠١٨. أوضحت نتائج في تلك الدراسة ان إستخدام العقار I-BET-762 قد عمل علي تأخير ظهور وتطور سرطان الثدي وسرطان الرئة، وذلك من خلال تأثيره علي جين السرطان «ميك c-Myc». عقارI-BET-762 يستهدف «دي إن إيه» من أجل منع جين ميك عن التعبير والقيام بدوره السرطاني. كما أوضحت أيضاً نتائج الدراسة أن عقارI-BET-762 يخفض الإصابة بالسرطان بنسبة ٨٠٪، حيث أنه يثبط بروتين يسمي pSTAT3 وهو بروتين يعمل علي وقف نشاط الخلايا المناعية

التي تحارب وتقاوم السرطان، أي أنه يحمي الخلايا السرطانية، لذلك فإن إستهداف هذا البروتين يؤدي إلي إيقاف إنتشار السرطان. أيضاً يعمل عقار-I BET-762 علي تقليل مستويات بروتينpSTAT3 بنسبة تصل إلي حوالي ٥٠٪. ولأن جين «ميك c-Myc» ينشط في الأحشاء الدهنية الداخلية بالأخص، لذلك فإن إستخدام هذا العقار يمثل حماية وكذلك وقاية من السرطان.

## جين الساعة البيولوجية يحمي من سرطان الثدي:

دراسة جديدة قام بها باحثون من كلية الطب البيطري وعلوم الطب الحيوي في جامعة تكساس Texas A&M، ونشرت نتائجها في مجلة Development في مايو ٢٠١٨. تناولت تلك الدراسة دور أحد الجينات المظمة للساعة البيولوجية في الجسم Circadian rhythm في الحماية من سرطان الثدي.

المعروف أنه توجد علاقة بين الإضطراب في ساعات النوم والصحيان التي تحدث عند بعض الأفراد وحدوث إضطرابات مرضية مثل الزهايمر، والضغوط المرتبطة بالصداع وأيضاً مرض السرطان، تلك الإضطرابات تحدث نتيجة عيوب في الجينات المنظمة للساعة البيولوجية. ركزت تلك الدراسة علي إثنين من الجينات هما جين BMAL1 وجين Per2 وهو إختصار لكلمة period2 ، عند حوث خلل في هذان الجينين فإنهما يشفران لبروتينات محفزة للسرطان، حيث تبين أن الأفراد الذين يعملون ليلاً (في نوبات الليل) يكونوا اكثر عرضة لمخاطر الإصابة بالسرطان. هذا وقد أوضح فريق البحث أن جين Per2 يمكن أن يحمي الجسم من الإصابة بسرطان الثدي، لأن له دور تنظيمي في الساعة البيولوجية بالجسم، والتي تتحكم فيها ساعة مركزية مكونة من أكثر من ٢٠ ألف خلية عصبية (عصبونات) في مجموعات تسمي suprachiasmatic nucleus (SCN)، وفي فترة راحة (تعطل عن العمل) جين Per2 خلال دورته في الساعة البيولوجية، فإنه

يثبط جين آخر هو BMAL، ومن خلال قيام الباحثين في تلك الدراسة من تثبيط جين Per2 في الفئران، كانت النتيجة تكوين ونمو غير طبيعي في غدد تلك الفئران الثديية، بما يؤكد علي أن جين Per2يلعب دور المفتاح في نمو وتطور وتشكل الغدد في خلايا الثدي، ومن ثم فأن أغلب الأورام التي تحدث في الثدي يكون فيها إنخفاض في مستوي جين Per2 والتعبير الجيني له، بما يعني أن جين Per2 قد يحمي من سرطان الثدي وذلك لدوره الكبير في تثبيط الجينات المرتبطة بالاورام.

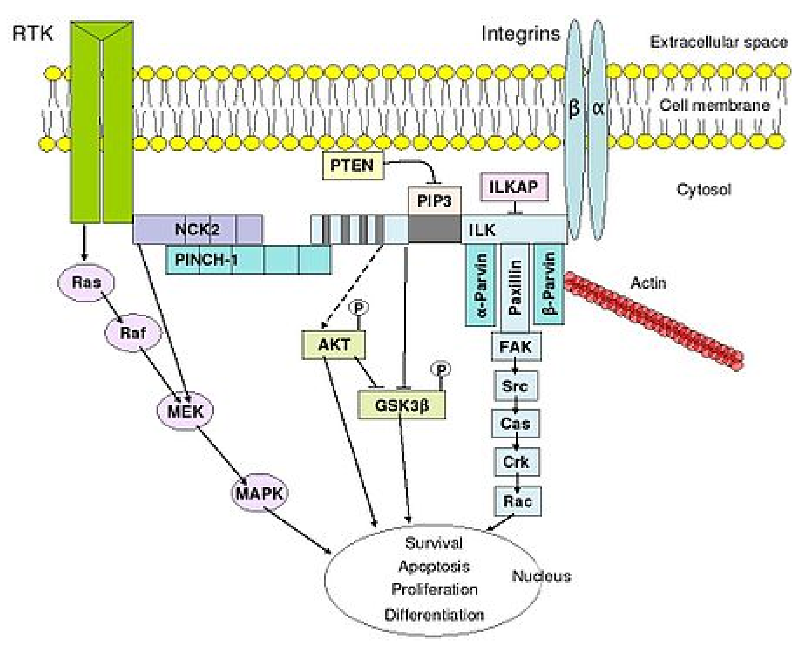
## جينات مسئولة عن إستمرار سرطان البنكرياس:

في دراسة جديدة في مركز الطب بمعهد ويلموت للسرطان بجامعة روشستر، قام خلالها العلماء بدراسة علاقة بعض الجينات بإستمرار وبقاء سرطان البنكرياس الخطير والمميت، حيث تم إستخلاص «دي إن إيه DNA» من أنسجة لأورام مرضي سرطان البنكرياس، والقريبة من الأنسجة السليمة، ثم التعرف علي التتابع النيوكليوتيدي، وتتبع ذلك في الجيل القادم من الخلايا السرطانية، من تلك العينات، وقد ركز الباحثون في تلك الدراسة والتحليل علي نشاط جينات أربعة هي: KRAS. CDKN2A. SMAD4 and TP53، وقد أوضحت نتائج التحليل، أن المرضي الذين حدث عندهم تغيير جيني–تبديل–لثلاثة او أربعة مرات، ساءت حالتهم المرضية، ولم ينج من الموت أحد منهم، مقارنة بالمرضي الذين حدث لديهم تغيير واحد أو الأخرين الذين حث فيهم إثنين فقط، بما يعكس ضرورة دراسة اوسع للحصول علي معلومات جزيئية تشرح حالة والتغيير الجزيئي والجيني لكل حالة مرضية، لأنه سوف تساعد في إكتشاف علاجات فعالة لهذا المرض الخطير، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة JAMA Oncology، ٢ نوفمبر ٢٠١٧.

## دراسة جديدة تتعلق بجين راس RAS:

في دراسة جديدة رأس فريق البحث فيها «زان ياو Zhan Yao» ونشرت نتائجها في مجلة Nature، علي شبكة المعلومات في الثاني من أغسطس ٢٠١٧.

تلك الدراسة تفيد بأنه يوجد ما يقرب من ٢٠٠ أليلات لطفرات جين براف BRAF موجودة في الأورام السرطانية التي تصيب الإنسان، يتسبب نشاط تلك الطفرات في الجين BRAF عن حدوث تثبيط في التغذية الإرتجاعية لجين راس RAS المرتبط بـGTP (GTP-bound RAS)، والمعروف أن جين راس يعمل مستقلاً، سواء في صورته وحيدة monomers فئة class1، أو ثنائية dimers (class2)، وفي هذا البحث، تم تحديد فئة ثالثة class3، من طفرات جين BRAF، تلك الفئة يوجد بها تعوق –نقص–لإنزيم الكايناز، ومن ثم فإن تلك الطفرات حساسة للتغذية الإسترجاعية التوسطية في ERK، كما أن الإشارات التي تنشطها لا تعتمد علي جين راس RAS. كما ترتبط الطفرات بصورة كبيرة بمعقد RAS-GTP، مقارنة بجينBRAF العادي ، ومن ثم فإنه إرتباطه بالجين العادي BRAF يشجع إشاراتERK . ولأن نقص التنظيم في الإشارات لتلك الطفرات التي بالأورام السرطانية، تتطلب آليات مشاركة وذلك للإبقاء علي نشاط جين RASبغض النظر عن النتيجة ذلك feedback، والتي تعتمد علي ERK والتي تقوم الطفرات بتنشيطها، وذلك عن طريق آليات مختلفة، والتي تؤكد حساسيتها للعلاجات المثبطة للسرطان في هذا المسار شكل (٦٢).




**شكل (٦٢) يبين دور جين راس وجينات أخري في السرطان**

## دراسة عن تحول أحد الجينات الطبيعية إلي جين سرطاني :

في دراسة قام بها باحثون من مركز السرطان في جورجيا Georgia Cancer Centerبالإشتراك مع باحثون من and Molecular BiologyMCG Department، تبين من خلالها أن مفاتيح تكوين الأوعية الدموية الموجودة بالخلايا، يمكنها تكوين أيضاً أورام، والتي تنتشر من خلال تلك الأوعية الدموية. توجد خلايا بالجسم تشبه الخلايا الجذعية، تسمي بيري سايت pericytes، وهي خلايا تنقبض بشدة، ومن ثم تكون الطبقة الأولية والتي تعطي الشكل والصلابة للأوعية الدموية المتكونة، كما ان تلك الخلايا يمكنها ان تتشكل لعدد متنوع من الأنسجة المختلفة. في تلك الدراسة، ركز الباحثون علي جين GT198 موجود

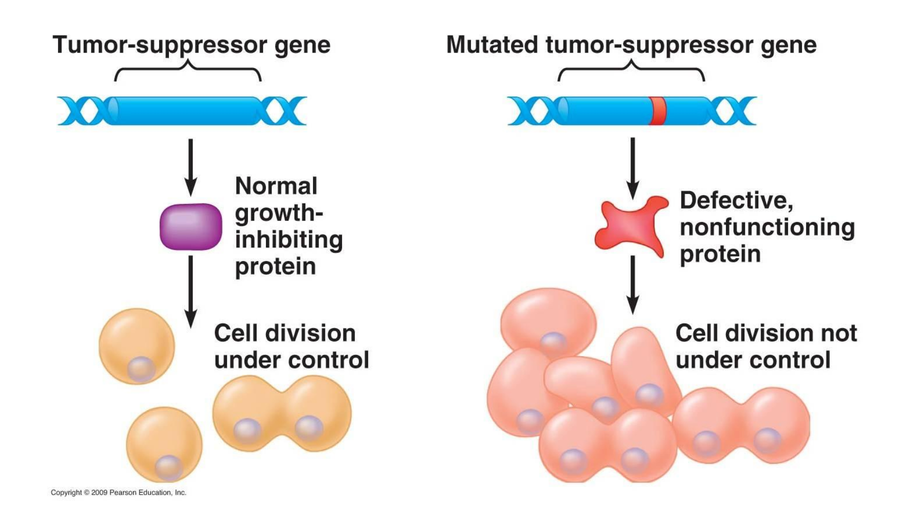
ويعبر طبيعياً لكن بمستويات منخفضة في جسم الإنسـان، ويعمـل هـذا الجـين عـلي إصلاح ما يتم تحطيمه من DNA وكذلك تنظيم الخلايا الجذعية، إلا ان هـذا الجـين إذا حدثت به طفرة، يتحول إلي جين سـرطاني oncogene. إكتشـف العلمـاء وجـود مستويات مرتفعة وغير عادية من هذا الجين في خلايا pericytes، والتي تكون شبكة الاوعية الدموية لتدعيم اورام مختلفة في الإنسان، لذا وعند تنشيط تلك الخلايا، فـإن جين GT198 يتواجد في سيتوبلازم الخلايا بدلاً من النواة، ومن ثم سـجل البـاحثون مستويات مرتفعة من تعبير الجين GT198 في خلايا pericytes في ١٤ حالة سـرطان بشرية مختلفة، شملت سرطان المخ، وسـرطان الرئـة، وسـرطان الكـلي، وسـرطان البروستاتا، وسرطان المثانة، هذا إضافة إلي ثبوت وجودها في سـرطانات مختلفـة في ستة من حيوانات التجارب. إستطاع الباحثون خلال تلك الدراسـة، إثبـات خطـورة الدور الذي تقوم به خلايـا pericytes في حـدوث السـرطان، حيـث وجـدت تلـك الخلايا في سرطان الفم، وتعمل علي تكـوين اوعيـة دمويـة ومـن ثـم تسـبب إنتشـار السرطان، لذا فإنه كلما زادت مستويات التعبير لجين GT198، كلما قلت فرصة بقاء المريض حياً، فقد تم فحص أنسجة ٤٠ حالة سرطان.

في تلك الدراسة، تم تحديد وإثبات مستويات مرتفعة من تعبير جين GT198، في المقابل حدث غياب لتعبير هذا الجين في خلايا تجويف الفم بالأنسجة العادية، والتي لم يحدث نمو وتجديد او تكوين اوعية دموية جديدة بها، هذا وفي حيوانـات التجارب المصابة بسرطان المخ العنيف «جليوبلاسـتوما glioblastoma» وجـد الباحثون أن خلايا pericytes البشرية والمحقونة في فئران التجارب قـد تحولـت إلي خبيثة، حيث قامت بإحاطة نفسها بخلايا حرشفية محفزة إياهـا عـلي الإنقسـام المستمر تمهيداً لتكوين اوعية دموية، يعقبها تكوين ورم سرطاني. من اجل ذلـك، وعند حقن الفئران بلقاح ضد GT198، فإن النتيجة هي تعطيل أو إيقـاف تكـوين الأورام، ومن ثم إطالة عمر الفئـران مقارنـة بـالتي لم تحصـل عـلي اللقـاح. وجـد

الباحثون انه إذا حدث طفرة في جين GT198 بخلايا pericytes، فإنه يسبب سرطان الثدي في تلك الخلايا التي تكون أنسجة الثدي، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Oncotarget في يونيو ٢٠١٧.

**ثانياً: الجينات المثبطة للسرطان Tumor suppressor genes**

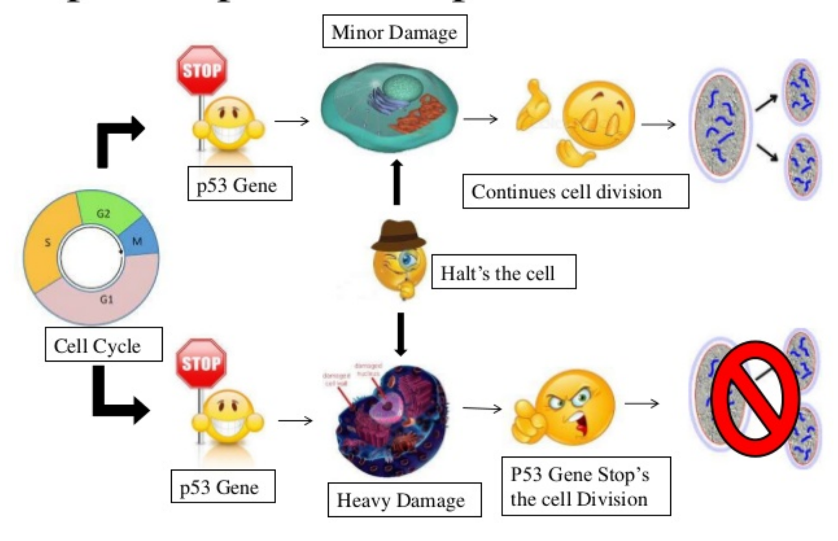
تحدث الطفرات في جينات السرطان «الإنكوجينات» في أماكن قليلة ومحدودة بجين السرطان، فيؤدي ذلك إلي تحول جزيء البروتين الناتج من شيفرة جين السرطان إلي محفز للسرطان cancer-triggering، في المقابل وللأسف تحدث الطفرات في الجينات المثبطة للسرطان gene-suppressor في أي مكان بالجين، وتكون نتيجة ذلك صعوبة في تحديد تلك الطفرات، لذا يعمل العلماء بجهد حثيث علي التعرف ومن ثم تحديد التتابع النيوكليوتيدي sequence لكل جين في مرضي أنواع السرطان المختلفة للتأكد من أنه قد يحمل الطفرة المشابهة، كما أنه من الممكن أيضاً أن يحدث وقف نشاط الجينات المثبطة للسرطان عن طريق التعجيل بتحطيمها مثلما يحدث عند تثبيط أو تحطيم جين بي٥٣« p53» وهو جين موجود في أكثر من نصف خلايا السرطان البشري، حيث يشفر لبروتين يعمل علي كبح-تثبيط-الورم السرطاني، وذلك لأنه يعوق إستمرار الخلايا في النمو،هذا ويؤدي تثبيط بروتينp53 إلي تعطيل أو وقف موت الخلية الذاتي apoptosis ، والتي يترتب عليها إستمرار أنتيجينات الورم T antigens في الإستمرار في الإنقسام،ومن ثم يحدث للخلية تحول transformed ، وتكون الخلية بذلك في طريقها لتصبح سرطانية. وإذا حدثت في جين بي٥٣ طفرة أو تلف، فإن مهمته في كبح السرطان تتوقف، مما يعني قابلية أكثر لحدوث السرطان، أو من الممكن توجه الجينات المثبطة للسرطان عملها لمكان خطأ بالخلية فتصبح غير فعالة أو معطلة مثلما يحدث مع جين السرطان بركا١ BRCA1 شكل ( ٦٣)، وشكل (٦٤).

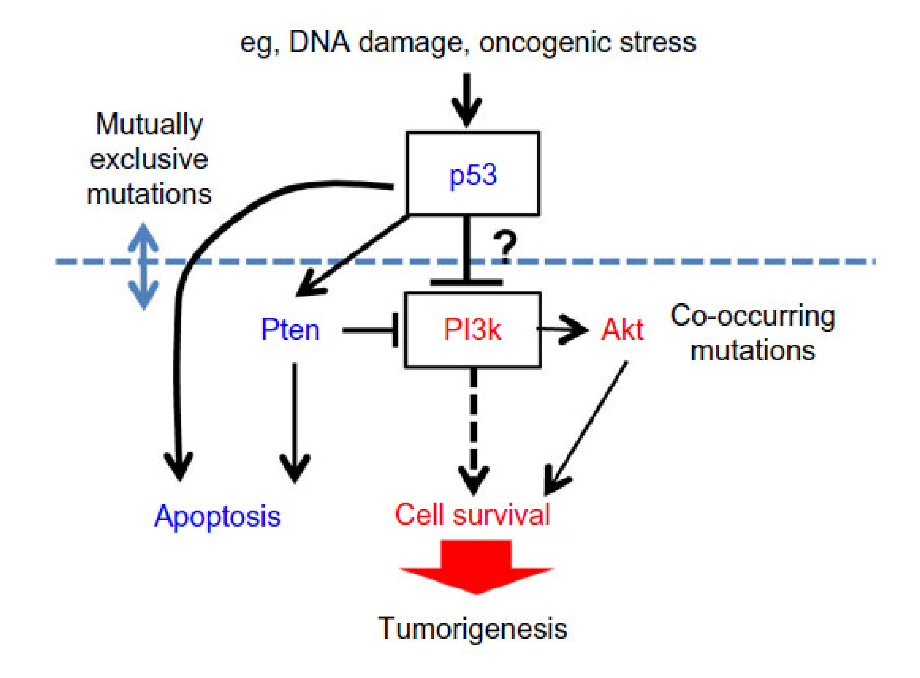



**شكل (٦٣) يوضح الجينات المثبطة للسرطان**

الوظيفة العادية للجينات المثبطة للسرطان هي تثبيط بعض النشاط الجيني والذي ينتج عنه وقف حدوث ونمو السرطان، فإذا ما حدثت طفرة في الجين المثبط للسرطان' فإن ذلك يحفز نشاط جين آخر يؤدي إلي الإسراع في عملية الإنقسام الخلوي ومن ثم حدوث السرطان، مثال علي ذلك جين «p53 » هو جين مثبط للسرطان، وقد قام العديد من الباحثين بالعمل علي هذا الجين، وكان آخرها بحث ركز فيه الباحثون علي ديناميكيات بروتين p53، المثبط للسرطان والذي ينظم دورة الخلية في التوقف عن الإنقسام وأيضاً عملية الموت المبرمج للخلية apoptosis إستجابة لما يحدث من تلف وتحطم في DNA الخلية، فقام الباحثون بتتبع ١٢ خط خلوي cell lines للعديد من أنواع السرطانات المختلفة، والبروتين الطبيعي من wild-type p53، إكتشف الباحثون أن العديد من خطوط

الخلايا التي كانت تحت الإختبار حدث فيها تذبذب كبير في بروتين p53 نتيجة وإستجابة لتأثير الأشعة المتأينة ionizing radiation ، ومن ثم تحطيم DNA بتلك الخلايا، وكذلك نتيجة للعلاج الكيميائي، حيث تم تثبيت الإهتزاز الذي يحدث بصورة دورية لهذا البروتين، كما لاحظ الباحثون أن خطوط خلايا أخري يحث تغيير ديناميكي لبروتين p53، مع تغيير ديناميكي من نواحي عديدة، كانت تلك الدراسة لإلقاء المزيد من الضوء علي محدودية إستخدام خط خلوي واحد عند دراسة ديناميكية بروتين p53 وكذلك نشاط إنزيم الكايناز kinase، والذي يتحكم في إشارات التي تحدد معالم بروتين p53، وحيث أن ديناميكية البروتين الطبيعي wild-type p53 قد إختلف بين خطوط الخلايا المختلفة، قام بإجراء هذا البحث كلاً من جاكوب ستيوارت وجاليت لاف، وتم نشره في مجلة .Sci Signal، وذلك في ٢٥ إبريل ٢٠١٧.






شكل (٦٤) يبين آلية قيام جين **p53** بإصلاح «دي إن إيه»الخلية

### مثبط للسرطان هائل- سوبر- يتعاون مع جين p53 :

إستطاع باحثون بجامعة ستانفورد-قسم الوراثة بكلية الطب في كاليفورنيا، من إكتشاف مثبط للورم السرطاني وهو بروتين يعمل مع الجين المثبط السرطان p53 ، والذي مكانه علي الكروموزوم ١٧، ويقوم بتعطيل تطور السرطان، فعندما تتعرض الخلية للإجهاد stress، يقوم بروتينp53 الذي يشفر له جينp53 بتحفيز عملية تصليح repair في DNA، وكذلك تحفيز موت الخلايا المبرمج apoptosis، وأيضاً تعطيل دورة الخلية ومن ثم توقف إنقسام وتطور الخلايا السرطانية. يوجد العديد من الطفرات التي تحدث في الجينp53 والتي تغذي

وتساعد في تطور السرطان، لكن وكما يقول الدكتور لوريا أتاردي Laura Attardi وزملاءه من أنهم قد إكتشفوا وتعرفوا علي ما يعادل تأثير الطفرات تلك التي تحدث في جينp53 ، ومن ثم لا تحول دون عمله في تثبيط السرطان، ليس هذا فحسب، وإنما قد يجعله مثبط قوي وهائل-سوبر-للسرطان، حيث قام الباحثون في تلك الدراسة بإختبار التأثيرات المختلفة لطفرات الجينp53 والتي حدثت في فئران التجارب، ومن ثم جعلته مؤهلا وحساساً للإصابة بالسرطان، خاصة سرطان البنكرياس، حيث تبين من خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجود طفرة في المكان المحفز للنسخ ويسمي TAD2 وهو ما يعطل ويعوق تطور سرطان البنكرياس في الفئران، حيث وجد الباحثون أن ٤٠٪ من الفئران ممن لديهم جين p53طبيعي(شكل ٦٥)، قد أصابهم سرطان البنكرياس، في المقابل فإن الفئران التي حدثت فيهم طفرة p53-TAD2 لم يصابوا بسرطان البنكرياس، مما يعني أن p53-TAD2 عملت علي ضبط عمل جين p53 بصورة متوازنة جعلته مثبط قوي للورم السرطاني، مما سوف يستتبعه إنتاج سلسلة من العلاجات المثبطة للسرطان من خلال فهم تلك الآلية لعملp53-TAD2 ، إحدي التفسيرات التي أوضحها الباحثون، هي أن طفرة الجينp53-TAD2 تنشط بروتين يسمي Ptpn14، وهذا البروتين يقوم بدوره بتثبيط بروتين آخر يسمي Yap، وهو بروتين يعمل علي تحفيز وتطور السرطان، بما يعني أن تعطيله سوف يمنع تحول الخلايا إلي سرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cancer Cell، في أكتوبر ٢٠١٧.

## جينات جديدة مثبطة للسرطان:

إكتشف Jonas Demeulemeester وزملاءه في معهد فرانسيس كريك بالمملكة المتحدة ٢٧ جين جديد مثبطة للسرطان، وذلك من خلال فحص وتصوير ٢.٢١٨ حالة ورم سرطاني في ١٢ نوع سرطاني مختلف تصيب الإنسان، من ضمنها سرطان المبيض، وسرطان القولون، وسرطان الثدي، وسرطان المخ،

مما سوف يساعد في إنتاج أدوية شخصانية-تفصيل لكل مريض-ومضبوطة علي كل حالة سرطان محددة، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Communications، نوفمبر ٢٠١٧. المعروف أن خلايا الإنسان تحتوي علي نسختين من كل جين، وبالتالي فهي تحتوي علي نسختين من جين من الجينات المثبطة للسرطان، تلك الجينات المثبطة للسرطان تعمل علي الإبطاء من معدل إنقسام الخلية ومن ثم النمو، لذلك فإن حذف أو إيقاف عمل تلك الجينات، لبعض الأسباب، منها مثلاً حدوث طفرات فيها، سوف يؤدي إلي سرعة إنقسام الخلايا وتطور السرطان، وهناك قاعدة عامة مفادها، أنه ولكي يستمر السرطان في التطور، ولا يقف في طريق ذلك شيء، يجب أن تكون نسختي الجين الذي يثبط السرطان معطلة عن العمل، لأن إستمرار عمل نسخة منهما، بإمكانها إنتاج البروتين اللازم لتعطيل وتثبيط إنقسام الخلية، ومن ثم تحجيم نمو السرطان. وكان التحدي الكبير الذي واجه العلماء هو تحديد والتعرف علي نسخ الجينات المثبطة للسرطان التي حدث بها عطب، ومن ثم لا تعمل بصورة طبيعية، أحد تلك الصعوبات هو الخلط الذي يحدث أحياناً بين الخلايا السليمة والسرطانية، بنسب مختلفة، والتي تؤدي إلي صعوبة تحديد ما إذا كانت نسخة واحدة من الجين المثبط للسرطان هي المفقودة أم الإثنين معاً، وذلك بالخلايا السرطانية، من اجل ذلك قام العلماء بعمل نموذج إحصائي لتحليل نتائج للصور المختلفة لنيوكلوتيدة واحدة single nucleotide polymorphism analysis، والتي ساعدت كثيراً في حل المشكلة، ومن ثم التعرف علي جينات جديدة أثناء الفحص. هذا النموذج ليس فقط عمل علي تسهيل التعرف وتحديد الجينات المثبطة للسرطان، وإنما وعن طريق تحديد بصمة لجينات تثبيط السرطان DNA footprint في كل نوع سرطاني، والتي سمحت للعلماء بالتعرف علي الطفرات الغير ضارة وحدثت في تلك الجينات المثبطة للسرطان، فقد إستطاع الباحثون في

تلك الدراسة التعرف علي ٩٦ جين –معطل–أي محذوف في الأورام السرطانية محل الدراسة، والتي شملت ٤٣ جين مثبط للسرطان، منهم ٢٧ جين جديد تم التعرف عليهم–إكتشاف لأول مرة–حيث أن تلك الجينات سوف تساعد العلماء في إيجاد علاجات تفصيل علي مقاص كل حالة سرطانية–شخصية–وذلك علي حسب التركيب الجيني لكل مريض سرطاني.

## الجينات المثبطة لسرطان المثانة:

إكتشف العلماء البصمة الجينية العامة والشائعة في سرطان المثانة، والتي سوف تفتح الطريق لإيجاد علاج ناجع وفعال، وذلك في بحث تم نشره في مجلة Cancer Cell، في ١٣ نوفمبر ٢٠١٧. رأس فريق البحث البروفيسور «مارجريت كنوليز»، من جامعة ليدز، وذلك بمنحة من يوركشير لبحوث السرطان، في ذلك البحث تم الكشف عن وجود تنوع جيني في ورم المثانة السرطاني، والذي يرجع ألي حدوث طفرات عديدة في تلك الاورام، والتي تؤدي إلي خلل في الجينات المثبطة للسرطان، ومن ثم تعمل عادة علي الحماية ومنع حدوث السرطان. تلك الطفرات والتغييرات الجينية ليست وراثية، وإنما مكتسبة وتتجمع أو تتراكم طيلة حياة الإنسان، ولذلك فهي تساهم في نمو السرطان، وذلك عندما يتعرض الإنسان لعوامل بيئية غير مناسبة، من تلك العوامل: تدخين السجائر، لذلك فإن التعرف علي التركيب الجيني لتلك الأورام، سوف يساعد علي إكتشاف علاجات شخصانية–علي مقاس كل حالة سرطانية. تبين من خلال تلك الدراسة، أن ثلاثة أرباع عينات الأورام السرطانية الماخوذة من النساء، تحتوي ٢٠–٢٧٪ عيوب جينية، مقارنة بعينات الرجال والتي سجلت ٢٣–٥٥٪ عيوب من إجمالي ٤٢٪ من العينات، بما يعكس أنه بالإمكان التعرف علي المراحل المبكرة والتي تساعد في الكشف المبكر عن سرطان المثانة، وذلك من خلال التعرف علي التركيب الجيني للخلايا.

## القواعد الحسابية والمصفوفات للطفرات في جينات السرطان:

الطفـرات في أي جـين أو عـدد مـن الجينـات في الجينـوم تـؤدي إلي تكـوين بروتينات مشوهة، مما يستتبعا تعطيل وظائف، وحدوث خلل أو أمراض بالخلية، ومنذ عدة سنوات تم تصميم وسائل حديثة تحليليـة معمليـة مـن أجـل إسـترجاع المعلومـات الجزيئيـة مـن خـلال معرفـة وتحديـد الجينـات الموجـودة بجينـوم الكائنات الحية. وتعتبر تقنية قياس التتـابع الجينـي في الجينـوم DNA مـن أقـوي الوسائل دقة في علم التكنولوجيا الجزيئيـة الحديثـة والتـي تسـتخدم فيهـا بـرامج كمبيوتر قوية، حيث يتم من خلالها التعرف علي التتـابع النيوكليوتيـدي في أطـوال محددة علي الجينوم. وقد أتاحت البيانات التي حصل عليها العلماء خـلال العقـد الماضي عن التتابع الجينومي للحمض النـووي DNA، فرصـة عظيمـة للبـاحثين والمهتمين لتقدير وكذلك مقارنات التصنيفات والعلاقات التطورية.

وقد نشرت مجلة Nature Methods، في يوليو ٢٠١٧، بحث مرجعي، قام به باحثون من Sanford-Burnham Prebys Medical Discovery Institute، عن دراسة مقارنة أبرزت المميزات أو نقاط القوة والضعف في أكثر مـن ٢٠ مـن نظـم القواعد الحسابية «اللوغاريتمات» التي تم تطويرها عن طريق مجموعـات بحثيـة منفصلة، وتهتم بمناطق علي جينوم خلايا السـرطان DNA، ومـا يحـدث فيـه مـن طفرات، والتي يعقبها ظهور أنمـاط مختلفـة variants مـن الجـين، وإسـتغرقت الدراسة لتكـون عـلي مسـتوي تحـت الجـين subgene، والتـي تعطـي طفـرات مختلفـة في نفـس الجـين، ومـن ثـم تـؤدي إلي أنمـاط ظاهريـة مميـزة distinct phenotypes، معتمدة علي التأثير علي مناطق بروتينية خاصة، مـن أجـل البحـث الصحيح عن مجسات لجينـوم السـرطان، وذلـك عنـد إيجـاد علاجـات ناجحـة للسرطان. المثال الجيد الذي يشير إليه الباحثون هو تأثير حـدوث الطفـرات عـلي جين NOTCH1، حيث أن حدوث طفرات في مناطق معينة علي هذا الجين، تجعله

مثبط لأورام سرطان الرئة وسرطان الجلد، وسرطان العنق، في المقابل فإن حدوث طفرات في مكان آخر،مختلف عن السابق، يجعله مخفزاً لسرطان الدم الحاد في الخلايا التائية acute lymphoblastic leukemia ، لذلك يشير الباحثون إلي أنه ليس من الصحيح إفتراض أن الطفرات التي تحدث في الجين سوف يكون لها نفس النتائج بغض النظر عن مكانها. تم تطبيق تلك الدراسة علي لكل البيانات الخاصة بلوغاريتم تحت الجين، والتي تم جمعها من The Cancer Genome Atlas (TCGA)، والتي شملت معلومات عن جينومات لعدد ٣٣ نوع ورم سرطاني مختلف، لأكثر من ١١ ألف مريض سرطان.

### درجة الحموضة pH وتأثيرها علي الطفرات المسببة للسرطان:

معروف أنه في درجة الحموضة vpH يكون الوسط متعادلاً ، وإذا إرتفع الرقم عن ٧ تُعتبر الوسط قلوي، أما إذا نقص عن ٧ يعتبر الوسط حامضي. ومن خلال الأبحاث فإنه في داخل الخلايا الورمية السرطانية يكون درجة pHi أعلي منها في الخلايا الطبيعية، حيث يعمل هذا الوسط المرتفع في pHi علي تحفيز نمو وتكاثر الخلايا السرطانية، في تلك الدراسة التي قام بها كاثرين وايت Katharine A. White وآخرون، والتي نشرت نتائجها في مجلة Sci. Signal في ٥ سبتمبر ٢٠١٧، والتي تبين من نتائجها أن الزيادة في درجة الحموضة داخل الخلايا pHi تساعد في تكوين الأورام السرطانية بسبب حدوث الطفرات الجسدية في أرجينين إلي هيستيدين Arg-to-His، والتي تحدث بصورة دائمة في خلايا السرطان، حيث أن درجة الحموضة لا تؤثر علي بروتينات الخلايا الطبيعية، ومن خلال النتائج التجريبية في تلك الدراسة، والتي اظهرت انه عند إرتفاع درجة pHi، فإنه يتبعه زيادة في نشاط طفرة R77 6H والتي تحدث في مستقبلات عامل النمو في خلايا البشرة والذي يسمي EGFR-R776H، ومن ثم يتبعه زيادة في نمو – تنامي – وتجديد الخلايا محدثة تحول في خلايا الفيبروبلاست فتحولها إلي سرطانية،

ويفتـرض البـاحثون حـدوث نقـص في العمليـة البروتونيـة protonation في الهيستيدين، وذلك عندما يرتفع pHi، مما يسـبب تغييـرات في الشـكل البنـائي في تركيب وطي البروتين خاصة α C helix، والـذي يقـوم بتـدعيم وتقويـة الصـورة النشطة لإنزيم الكايناز والذي يساعد في حدوث السرطان. هذا ويسـبب الإرتفـاع في pHi في حدوث طفـرةArg-to-His مما يـؤدي إلي التقليـل مـن العمليـة التـي تضعف أو تقلل من حدوث تحطم في DNA خلايا الفبروبلاست وخلايا سـرطان الثدي، والذي من ثم ينتج عنه ضـعف في نشـاط عامـل النسـخ p53 (p53-R27 (3H، في المقابل فإن إنخفاض pHi بالخلايـا يعمـل عـلي إضـعاف تـأثير الـورمي السرطاني في كـل مـنEGFR-R776Hو p53-R27 3H ، والخلاصـة كمـا يقـول الباحثون، أن الطفرات الجسدية قد تمنح مزايا إضافية للخلايـا السـرطانية عنـدما يرتفع فيها pHi.

## النظريات الجينية لتفسر السرطان:

توجد نظريتان رئيسيتان تفسران الأسباب المؤدية لحدوث السرطان، ومن ثم تكوين الأورام:

**النظريـة الاولـي**: وهـي الأكثـر شـيوعاً وإنتشـاراً، وتسـمي نظريـة الطفـرات الجسدية SMT» Somatic mutation theory»، والتي إفترضها تيـودور بـوفري ١٩١٤، تلك النظرية تفسر حدوث السرطان علي انه إنقسـام شـاذ-غيـر طبيعـي- بالخلايا ناتج من حدوث طفرات وراثية في خلية جسدية واحدة، ويتبعها تغييـر في الجينات التي تتحكم في عمليـة الإنقسـام بالخليـة ومـن ثـم تجميـع للعديـد مـن الطفرات بالحامض النووي بها DNA ، وبسبب غياب بعض المبـررات المنطقيـة لتلك الفرضية، إضطر مؤيديها إلي إدخـال بعـض التعـديلات الكبيـرة عليهـا بمـا يتوافق ويتماشي مع النتائج السريرية أو الإكلينيكية والتجريبيـة الواقعيـة، وبـرغم

ذلك تظل المقدمات المنطقية لتك النظرية دائماً هي المقياس أو النموذج الإرشادي paradigm الحالي للجين السرطاني أونكوجين oncogene، وفي ثقافة المجتمعات عموماً مفهوم أن السرطان ينتشر في الأسرة بالوراثة، بينما في المقابل يتم تجاهل عوامل أخري بيئية والتي قد يكون لها دور أكيد في حدوث السرطان، كالتدخين مثلاً، والإشعاع، والتعرض لغبار fumesبعض المواد مثل الأسبستوس. لذا إختلف العلماء من بين مؤيدي تلك النظرية علي ضرورة أن يزيد عدد الطفرات في الخلية الجسدية، حتي تتحول إلي خلية سرطانية.

## بعض الأراء الحديثة المؤيدة للنظرية الأولي:

خلال ثمانينيات القرن الماضي، كان سائداً أنه تكفي طفرة واحدة تحدث في الخلية الجسدية فتحولها لسرطانية، ثم يتبعها تكون الورم السرطاني، وبعد تطور علم البيولوجيا الجزيئية، ومن ثم يسهل عمل سلسلة sequence أي-تحديد ترتيب القواعد النيتروجينية في الحامض النووي-الجينوم DNA، لذا أصبح من السهل عمل مسح لأكثر من مائتين نوع سرطاني في جينوم خلايا الإنسان، وبذلك حصل الباحثون أخيراً علي ١٢٠ طفرة من النوع الذي تدفع وتقود في الخلايا.

وتأكيداً علي الرأي السابق، جاء في بحث نشرته مجلة «العلوم Science» في شهر مارس ٢٠١٧، قام به علماء من «مركز جون هوبكينز كيميل للسرطان Johns Hopkins Kimmel Cancer Center» في بالتيمور Baltimore MD، يؤكدون فيه أن معظم السرطانات تحدث نتيجة لأخطاء عشوائية وغير متوقعة عند نسخ copying الحامض النووي «دي إن إيه DNA»، بغض النظر للإسلوب في المعيشة او الظروف البيئية التي يتعرض لها الأشخاص. تابع فريق البحث ٣٢ نوع سرطان مختلف، والناتجة من أخطاء عشوائية خلال عملية نسخ DNA ، والذي نتج عنه حدوث طفرات، ومن ثم ركز الباحثين علي إثنين أو اكثر من الجينات الفاعلة-الحرجة critical -في عملية التطفر والتي تسبب السرطان، تلك الجينات

قد تكون ناتجة من إحتمالات ثلاث وهـي:الوراثـة inherited genes، أو ناتجـة من تأثير عوامل بيئية، أو بفعل أخطاء من عملية نسـخ DNA، لـذا إتبـع البـاحثون نموذج حسـابي في تتبـع الجينـات الفاعلـة تلـك في ٣٢ نـوع سـرطان لبحـث أي الإحتمالات الثلاث هـو المـؤثر، مـثلاً في سـرطان البنكريـاس-ضـمن ٣٢ نـوع سرطان، وعندما الجمع بين ومقارنة كل الطفرات الحرجـة critical mutations، وجد العلماء أن سرطان البنكرياس قد حدث بنسبة ٧٧٪ نتيجـة أخطـاء عشـوائية عند نسخ DNA، وبنسبة ١٨٪ نتيجة عوامل بيئية، بينمـا نسـبة ٥٪ نتيجـة لعوامـل وراثية. أما في حالة سـرطان العظـام وسـرطان المـخ وسـرطان غـدة البروسـتات فكانت النتيجة أن نسبة حدوث السرطان يعود بنسبة ٩٥٪ نتيجة أخطـاء عشـوائية في نسخ DNA. عموماً وحسب الإحصائيات التي قدمها الباحثون خلال دراستهم علي ٣٢ نوع سرطان، فإن ٦٦٪ من الطفرات ناتجة مـن اخطـاء عشـوائية في نسـخ DNA، ٢٩٪ يعود لأسلوب المعيشة وعوامل بيئية lifestyle، ٥٪ لعوامل وراثية.

## تطبيق وعمل أطلس للأورام السرطانية:

حان الوقت لإعادة كتابة المراجع العلمية للسـرطان وأصـبح مـن الضـروري مقارنة أوجة التشابه والاختلاف بين الأورام السرطانية وإعادة تصنيفها بـدلا مـن الاهتمام بتحديد أول مكان ظهر فيه الورم بالجسم، حسبما توصلت دراسة طبيـة. وتوصلت دراسة، بقيادة علماء من الولايات المتحدة، حللت أكثـر مـن ٣٣ نوعـا من الأورام السرطانية في أكثر مـن ١٠ آلاف مـريض، إلى إمكانيـة إعـادة تصـنيف الأورام إلى ٢٨ مجموعة تشـترك في جزئيـات متشـابهة. ويقـول البـاحثون، الـذين نشروا دراستهم في مجلة « الخلية Cell» الطبية في إبريل ٢٠١٨، إن إعادة تصـنيف الأورام سيؤدي ويدفع في النهاية إلى تحديد وسائل علاج أفضل وأكثر دقة.

الأورام السرطانية عادة ما تصـنف وتعـالج وفقـا للمكـان الـذي ظهـرت فيـه

بالجسم لأول مرة، مثل سرطان الثدي أو الرئة. لكن في الدراسة الجديدة، التي نُشرت بعنوان «أطلس الأورام السرطانية»، حلل العلماء ٢٣ نوعا من السرطان الأكثر شيوعا، وكذلك ١٠ أنواع نادرة، لرصد أوجه التشابة والاختلاف على المستويين الوراثي والخلوي. وتوصلت الدراسة، إلى أن ما يقرب من ثلثي مجموعات السرطان التي تشترك في أوجة تشابه جزيئية رئيسية وجدت في أكثر من منطقة من الجسم.

وأظهرت أن نوعا ما وجد في ٢٥ مكانا بالجسم، ما يعني أنه من البديهي علاجه بصورة مختلفة اعتمادا على المنطقة الذي ظهر فيها. كما توصلت إلى أن أنواعا شائعة من السرطان، مثل سرطان الرئة والثدي، يمكن تصنيفها إلى أكثر من نوع واحد من السرطان. كما أكد كريستوفر بينز، من «معهد باك لبحوث الشيخوخة» في ولاية كاليفورنيا، على أن تلك الدراسة مهمة للغاية لأنها تعني أن المرضى لا يتلقون دوما العلاج الأكثر فعالية.

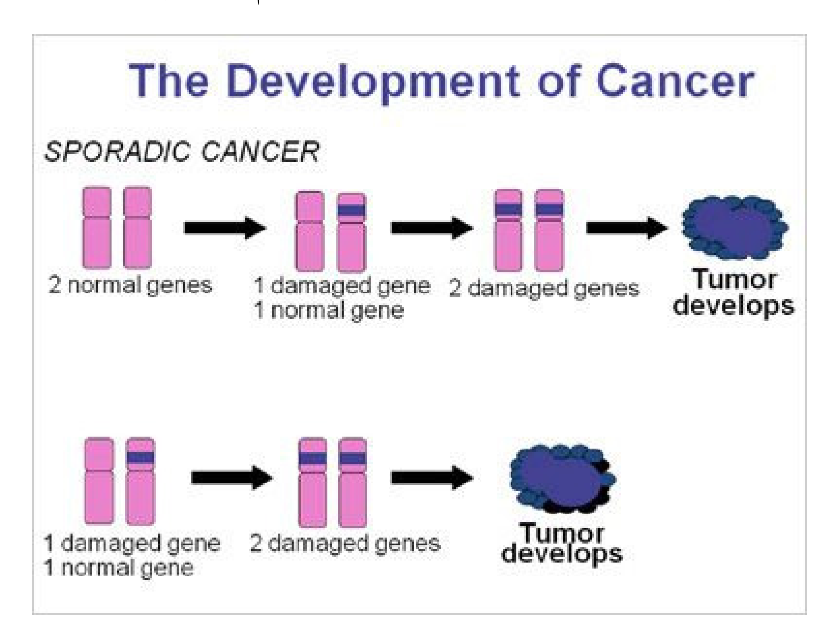
وأضاف أنه في بعض الحالات يتعين استخدام أدوية أحد أنواع السرطانات، مثل سرطان المثانة، لعلاج نوع آخر، مثل سرطان الرئة، وسيتلقى المرضى أنجح وسيلة من العلاج إذا أمكن أولا تصنيف أوراهم وفقا لتركيبها الجزيئي والجينومي. يقول الباحثون إن سرطان الرئة أحد الأنواع التي يمكن تحسين وسائل علاجها، وقال «بينز» إن العلاج المناعي، الذي يستعان فيه بالنظام المناعي بالجسم للمساعدة في مكافحة السرطان، واحد من وسائل العلاج التي يمكن تعميمها على نطاق أوسع. كما يمكن إعادة توظيف أدوية بعض الحالات المرضية الأخرى، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، لمكافحة السرطان. لكنه أوضح أن الأمر يمكن أن يستغرق عقدًا من الزمن لتكون وسائل العلاج هذه متاحة بسبب صعوبة الموافقة على طرح أدوية جديدة. وأطلس السرطان العالمي PanCancer يوضح بالتفصيل نشأة السرطان علي خلفية التركيب الجيني وكذلك الخصائص

الجزيئية، بما يعتبر خطوة الألف ميل في إتمام عمل أطلس جينوم السـرطان The Cancer Genome Atlas (TCGA)والتي ترعاها إثنين من المعاهـد التـي تتبـع المعاهـد القوميـة للصـحة NIH وهمـا: (National Cancer Institute (NCI و National Human Genome Research Institute، حيث يمكن الإطلاع علي أحدث ما نشر في أطلسTCGA من خلال بوابة ضـمن ثـلاث فئـات فيهـا وهـم: » Cell-of-origin patterns. oncogenic processes. and signaling pathways.«. هذا الاطلـس المتعلـق بجينـوم السـرطان والـذي تـم تدشـينه في الجلسة الأولي للإجتماع والتي عقدت في ٢٠١٢ في سانتا كـروز في CA . إكتشـف العلماء ٢٧ جين لهم القدرة علي إيقاف نمو السرطان، وذلـك مـن خـلال فحـص ودراسة ٢٠٠٠ ورم سرطاني مختلف. أحد الخصـائص الهامـة في تلـك الدراسـة أوضحت تشابه بعض السرطانات علي المستوي الجزيئي، بقطع النظر عن حقيقـة ان تلك السرطانات تختلف في النشأة في أجزاء من مختلفـة مـن الجسـم. خاصـية هامة أخري وهي ان السرطانات التي تبدا في نفس النسيج يمكـن ان تختلـف مـع بعضها علي المستوي الجزيئي، وكـذلك تختلـف في الصـورة الجينيـة genomic profiles ، لكن ومـن خـلال أطلـسTCGA سـوف يعمـل عـلي تمهيـد الطريـق لتسهيل عملية الوقاية من السرطان وكذلك التشخيص الصحيح والسريع، إضـافة إلي العـلاج الشخصـاني-التفصـيل عـلي مقـاس المـريض-وكـذلك العلاجـات المشتركة والتي تاتي بنتيجة هائلة لصالح المريض.

من خلال أطلسTCGA وأخذ المسار الجزيئي JAK/Stat كمثال وهو مسـار ينشـط في مـرض المفاصـل الروماتويـد، وعـلي خلفيـة أطلـسTCGA إكتشـف الباحثون في إبريل ٢٠١٨ أن هذا المسار قد حدث فيه إعادة تنظـيم upregulated في صورة تجمعات سرطانية جديدة.

## وراثة سرطان المبيض من الأب:

في دراسة جديدة نشرت في١٦ فبراير ٢٠١٨ عن التحول الجيني لسرطان المبيض يصل للإناث من الوالد من خلال الكروموسوم X شكل ٦٦).




**شكل (٦٦) يبين تحطيم الجين الواحد في زوج الكروموسومات يسبب السرطان**

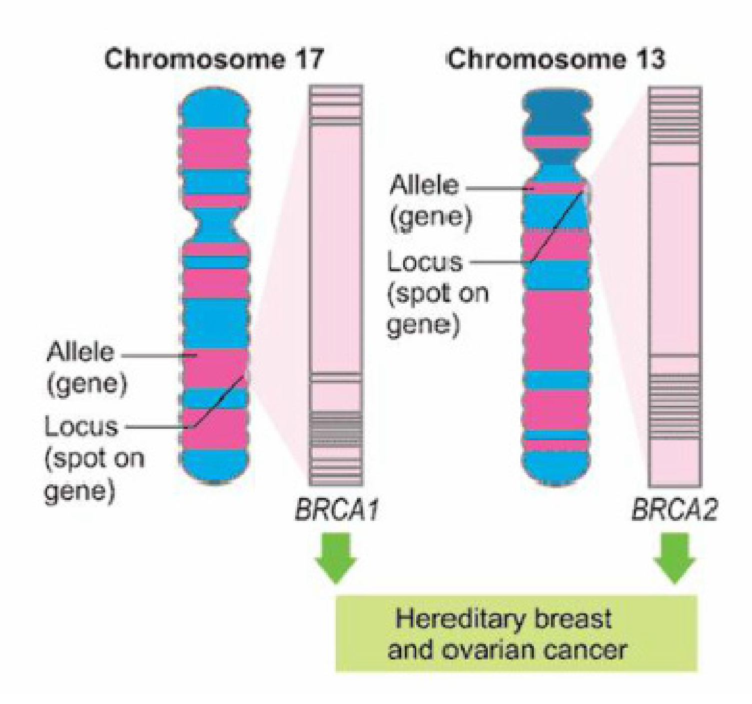
أعلن علماء أمريكيون أنهم تمكنوا من تحديد تحول جيني قد يزيد خطر الإصابة بسرطان المبيض وينتقل وراثيا من الأب إلى ابنته.ويصل هذا التحول الجيني للإناث من الأب من خلال الكروموسوم X، وهو مستقل عن الجينات الأخرى المعروفة بقابليتها لنقل الأمراض، والتي يمكن اختبارها بالفعل لتحديد قابلية إصابتهن بامراض خطيرة مثل السرطانات.

ويقول الخبراء إن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتأكيد هوية ووظيفة هذا

الجين، ونشرت أحدث النتائج في مجلة «بي إل أو أس جينتكس PLoS Genetics».

## خطر سرطان الثدي العائلي:

وفي الوقت الحالي تجري الاختبارات على جين بـي آر سـي إيـه BRCAللسـيدات اللاتي لديهن تاريخ عائلي قوي في الإصابة بالسرطان، ويُزيد هذا الجين مـن احتمـالات إصابة النساء بسرطان المبيض والثدي.وتعد الممثلة الأمريكية أنجلينا جولي، من أشهر حالات وجود جين بي آر سي إيه ١ (BRCA1) الذي انتقل لها من والدتها، مما جعلها عرضة لخطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة ٨٧ في المائة وسرطان المبيض بنسبة ٥٠ في المائة، فأجرت جراحة وقائية واستأصلت مبيضها شكل (٦٧).




شكل (٦٧) يبين موضع الجينات المسببة

لسرطان المبيض وسرطان الثدي علي الكروموسومات

## أنجلينا جولي وجينات سرطان الثدي الوراثي:

أنجلينا جولي استأصلت مبيضها وثدييها بعد التأكد من وجود جينات تزيد قابليتها للإصابة بالسرطان

ويعتقد الباحثون بوجود أسباب أخرى وراثية كثيرة للإصابة بسرطان المبيض، بعضها من خلال كروموسوم Xوينتقل للفتيات من الأب.

واستهدف الدكتور كيفين إنغ وزملاؤه في معهد روزويل بارك للسرطان، أحد الجينات ويدعى إم إيه جي إي سي ٣ (MAGEC3)، والموجود في كروموسوم Xفي الآباء.وتعد الأبحاث التي جرت على العلاقة بين الإصابة بسرطان المبيض والجينات الموروثة من الأب في مرحلة مبكرة مقارنة بتلك المرتبطة بالجينات الموروثة من الأم.

وقال المسؤول الرئيسي عن الدراسة «كيفين إنج»، من مركز روزويل بارك للسرطان الشامل في بوفالو، نيويورك :«ما علينا القيام به بعد ذلك هو التأكد من أن لدينا الجين المناسب من خلال تتبع تسلسل المرض في المزيد من العائلات. وأثارت هذه النتيجة الكثير من النقاش داخل مجموعتنا حول كيفية العثور على هذه العائلات المرتبطة بكروموسوم X».

البحث الجديد يشير إلى أن بعض مخاطر الإصابة بسرطان المبيض لدى النساء يمكن أن تنتقل عن طريق عائلة الوالدوأضاف :«العائلة التي بها ثلاث إناث مصابات بسرطان المبيض تكون الإصابة نتيجة تحول كروموسوم Xأكثر من السبب المعروف سابقا بتحول جين بي آر سي إيه BRCA ».

وقالت الدكتورة «كاثرين بيورث» من أبحاث السرطان في بريطانيا :«يشير هذا البحث إلى أن بعض مخاطر الإصابة بسرطان المبيض لدى النساء يمكن أن تنتقل عن طريق عائلة الأب، فضلا عن الأم، بسبب الجينات المعيبة المكتشفة حديثا».

وأضافت :«في المستقبل، يمكن أن نساعد النساء اللاتي لديهن تاريخ عائلي من سرطان المبيض لفهم أفضل لخطر الإصابة بهذا المرض، وهذا أمر مهم لأن سرطان المبيض غالبا ما يتم تشخيصه في مرحلة متأخرة ويكون من الصعب علاجه».

## الطفرات التي تسببها الفيروسات وتحول الخلايا إلي سرطانية :

توجد أدلة قوية تؤكد إرتباط الإصابة الفيروسية بمرض السرطان وتكوين الأورام السرطانية، ذلك ما أكدته التجارب التي أجريت، والتي من خلالها تم عزل بعض الفيروسات من مرضي مصابون بالسرطان، ترتبط العديد من الفيروسات بمرض السرطان الذي يصيب الإنسان، وتسبب الفيروسات بما يقترب من ٢٠٪ من السرطانات التي تصيب الإنسان، من أجل ذلك إهتم العلماء والباحثين بهذه العلاقة وأجريت العديد من الأبحاث-وما زالت-في هذا الموضوع الهام، وذلك من أجل الحصول علي معلومات عن تلك الفيروسات بغرض مقاومتها عن طريق تطوير لقاحات يتناولها الإنسان، تجنباً لحدوث الإصابة وللحماية من الإصابة بها، ومن ثم عدم حدوث مرض السرطان جراء تلك الإصابة. هذا وقد اكدت الدراسات أن الفيروسات تعمل علي إحداث طفرات في الخلايا التي تصيبها، بما يتسبب عنه ما يساوي ٢٠٪ تقريباً من السرطانات التي تصيب الإنسان، حيث يعمل وجود الفيروس في تحويل الخلايا transformation، بما يجعل الخلايا تنقسم بشكل سريع uncontrol cell growthمقارنة بالخلايا الطبيعية الغير مصابة بالفيروس، وتستمر في الإنقسام مما يجعل الطفرات تتراكم متحولة لسرطانية oncogenesis مكونة ورم سرطاني، والمفارقة أن عملية التحول تلك التي يحدثا الفيروس في الخلايا ليس لها دور أو حتى غير ضرورية لتضاعفه هو نفسه بالخلايا.

عنـد عـزل الفيروسـات مـن المرضـي المصـابون بالسـرطان، ثـم حقنهـا في حيوانات تجارب أو مزارع أنسجة، فإن تلك الفيروسات وكما أكد العلماء من أنها تعمل علي تحويل الخلايا المحقونة أو حيوانات التجارب إلي سرطانية، مـن امثلـة تلك الفيروسات: فيروسات الهربس والتي تسبب سـرطان-ورم خبيـث-في عنـق الرحم cervix، وفيروس إبشتاين بار Epstein-Barr virus والذي يـرتبط بـأورام الفك.

## دواء جديد يستهدف جينات السرطان:

في دراسة جديدة أجراها باحثون من جامعة ولاية ميشيجان في شـرق لانسـينج East Lansing ونشرت نتائجها في مجلـة Cancer Prevention إبريـل ٢٠١٨. تناولت الدراسة عقـار يتخـذ مسـار جزيئـي جديـد في مهاجمـة السـرطان، خاصـة سرطان الرئة وسرطان الثدي وكذلك السرطانات المرتبطة بالسمنة. العقار ضمن مجموعة مثبطات برومـودومين bromodomain inhibitors (BET تلـك الفئـة من العقاقير العلاجية تعتبر واعدة حيث تستهدف الجينـات المسـئولة عـن تطـور ونمو الأورام السرطانية. تعمل مثبطاتBET عن طريق منـع الجينـات المسـئولة عن السرطان من التعبير الجيني، ومن ثم تقلل مـن نمـو وتطـور وكـذلك توقـف إنتشار السرطان.

أوضحت النتـائج في تلـك الدراسـة أن أحـد مثبطـاتBET ويسـمي I-BET-762يعمل علي تعطيل أوتأخير تطور سرطانات الرئة والثدي عن طريق تفاعله مـع جين السرطان الذي يسمي «ميك c-Myc، النسخة العادية من هذا الجين تقـوم في حالة الشخص السليم بتنظيم عملية النسخ في «دي إن إيه»، بينما النسـخة الطـافرة منه والتي توجد في خلايا أنـواع عديـدة مـن السـرطان، فـإن عملهـا يتقصـر عـلي مساعدة الخلايا السرطانية في الإستمرار في الإنقسام وتكوين الأورام السرطانية.

يستهدفI-BET-762 «دي إن إيه» ولذلك فإنه في تلك الحالة فإن جين«ميك c-Myc »لا يمكنه التعبير الجيني وتكوين البروتينات الهامة للخلايا السرطانية أو المناعية، ومن ثم تعمل تلك المثبطات علي التقليل من السرطان إلي ٨٠٪ وذلك كما أعطت النتائج التي أجراها الباحثون علي الفئران. أحد البروتينات التي يستهدفها عقارI-BET-762 لتثبيطها هو بروتين p-STAT3 بدلاً من أن يحدث له تثبيط يصبح نشطاً خاصة في الخلايا الجذعية مما يعطل دوره في الحماية ومن ثم يسمح لإنتاج كمية كبيرة من بروتينp-STAT3 بالخلايا السرطانية، حيث يعمل علي حمايتها وبذلك يؤدي إلي تكوين الأورام السرطانية. من خلال النتائج التي حصل عليها الباحثون والتي إستطاعوا بإستخدام المثبطات من تقليل مستويات بروتينp-STAT3 بنسبة ٥٠٪ في الخلايا السرطانية والخلايا المناعية.

الخطوة الهامة التي يسعي الباحثون علي تحقيقها هي التخلص من تأثير السمنة خاصة الموجودة في الأحشاء التي تحيط بالأعضاء الداخلية في الجسم، والمخفز للعديد من السرطانات مثل سرطان البنكرياس وسرطان القولون وسرطان الكلي عن طريق إستخدام مثبطاتI-BET-762 حيث إستنتج الباحثون أن مفتاح نجاح تلك المثبطات هو تثبيط عمل جين ميك c-Myc .

## الخلايا السرطانية الجذعية تخدع الجهاز المناعي بالجينات:

بروتين الخلية الطبيعي CDK1 والذي يدفع الخلية للدخول في دورة التضاعف، وكذلك بروتينات التوافق النسيجي الاعظم MHC Class I كلا النوعين من البروتينات توجد علي سطح الخلايا العادية كعلامة أو شفرة لتخبر الجهاز المناعي علي ذاتية الخلايا-أي أنها خلايا الجسم الطبيعية-فلا يهاجمها الجهاز المناعي معتبراً إياها جسماً غريباً. إلا أن الخلايا السرطانية الجذعية في أنواع السرطانات الثلاثة وهي سرطان الجلد ميلانوما وسرطان البنكرياس

وسرطان القولون تستغل تلك البروتينات وتضعها خدعة علي أسطحها فلا يمكن للجهاز المناعي تمييزها عن الخلايا العادية ومن ثم لا يستطيع إكتشافها ومهاجمتها. في تلك الدراسة التي أجراها باحثون من مركز السرطان في جامعة كولورادو ونشرت في مجلة Cancer Research أكتوبر ٢٠١٨، والتي إستخدم الباحثون فيها المعلومات والبيانات المنشورة والمتعلقة بالتركيب الجيني للثلاثة أنواع السرطانية السابقة.

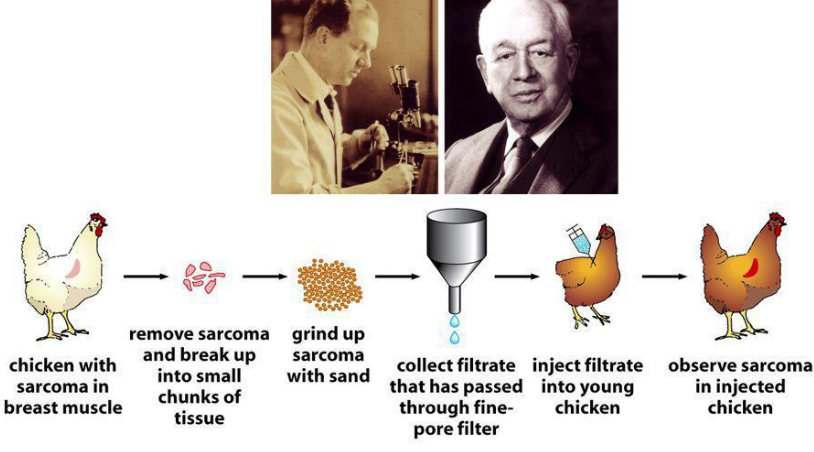
كشفت النتائج عن السر في خدعة خلايا السرطانات الجذعية للجهاز المناعي، والذي يكمن في شيء غير عادي ألا وهو عامل النسخ Sox2وهو الذي يتفاعل ويشترك معبروتيناتCDK1 مما يساعد الخلايا الجنينية والجذعية كي تحتفظ بخصائصها كخلايا جذعية مستمرة في الإنقسام علي الدوام. معروف أنه يصعب إستهداف عامل النسخSox2 لكن وكما يقول الباحثون بالإمكان إستهداف بروتيناتCDK1 وتلك البروتينات تشترك مع MHC Class I وعامل النسخSox2 في نفس الخصائص السطحية-أي نفس كلمة السر التعريفية-في أنواع السرطانات الثلاث وهي سرطان القولون وسرطان الجلد وسرطان البنكرياس، لذا يأمل الباحثون في كشف النقاب عن الآلية التي يعمل من خلالها عامل النسخSox2 عن طريق CDK1 وذلك علي أمل إيجاد الخيط الأهم والذي صل به الباحثون لإبتكار أدوية تستهدف إيقاف نشاط عامل النسخSox2.

## الفيروسات وجينات السرطان:

### مقدمة تاريخية عن إكتشاف العلاقة بين الفيروسات والسرطان:

في بداية العام ١٩١١م، إستطاع بايتون روس Peyton Rous أن يتستنتج من خلال فحصه للدجاج، أنه توجد علاقة تربط بين الأورام التي تتكون وتظهر في الدجاج وإصابتها بأحد الفيروسات، ومن ثم حصل علي جائزة نوبل ١٩٦٦ علي نتائجه تلك. كما إكتشف «هوارد تيمن Howard Temin » في العام ١٩٥١ أن

الحامض النووي لفيـروس سـاركوما روس RSVعبـارة عـن «آر إيـه إيـه RNA» وبالفيروس أيضـاً إنـزيم الناسـخ العكسـي «RT reverse transcriptase» بمـا يعني أنه من الفيروسات المتراجعة retrovius، وقد حصلا علي جائزة نوبل لتلـك النتائج شكل (٦٨).

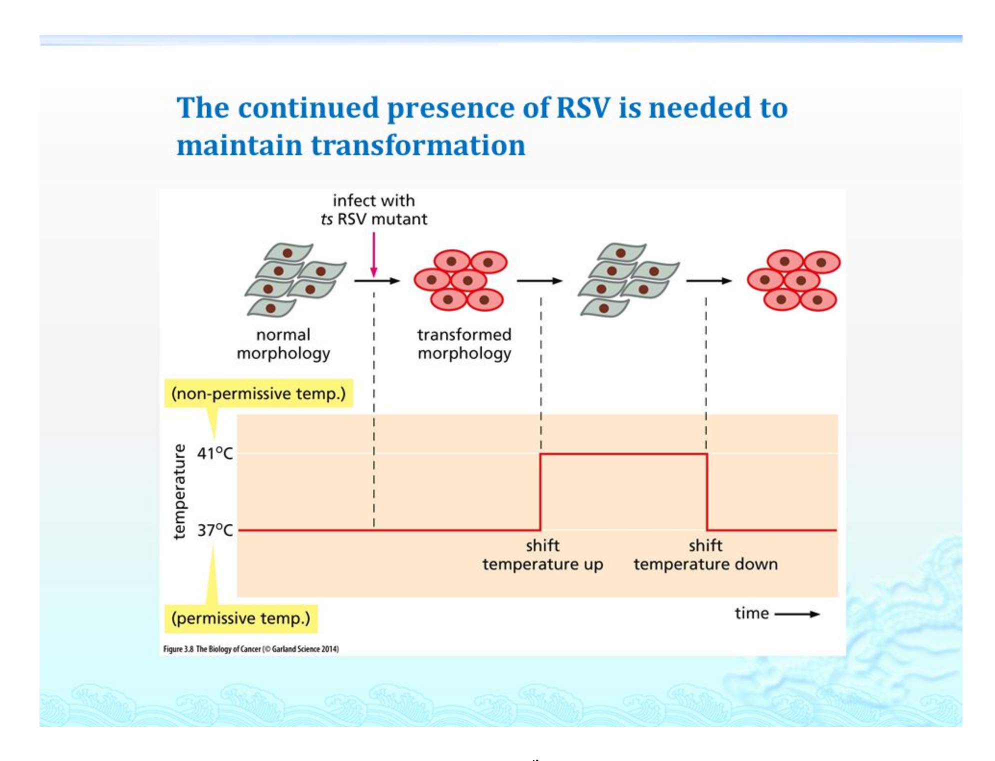



**شكل (٦٨) يبين إكتشاف بايتون راوس للسرطان في الدجاج**

أصبح من الواضح في العام ١٩٦٢ أن مزرعة خلايـا الكليـة لصـغار الهامسـتر وهي «rare BHK21 Baby hamster kidney cells» المصابة بفيروس بوليوما Polyoma ، والتي قد حدث لها تغيير في الشكل وأيضاً تستمر في الإنقسـام ومـن ثم تحولت إلي سرطانية. كما اوضحت النتائج أن عينات الورم السرطاني الصـلب الماخوذة من الدجاج المصاب بفيروس RSV أن جينوم هذا الفيروس قـد إلـتحم

مع جينوم الخلايا recombinant، وذلك ما يسبب حدوث السرطان.

في العام ١٩٦٤ وبعد نقل الإصابة خلايا Swiss 3T3« وخلايا rare» بفيروس SV40 (يحتوي حامض نووي DNA) فإنها تنمو كمستعمرات، كما أن غالبية الخلايا تموت ما عدا خلايا rare«» التي تحولت لخلايا سرطانية transformed شكل (٦٩).




**شكل (٦٩) يبين كيفية تحول الخلايا العادية مع الوقت**

أما الدليل الأكيد والذي من خلاله تم الجزم بإرتباط الفيروسات وتسببها لمرض السرطان فكان خلال ١٩٧٠م، عندما إستطاع روبرت جاللو Robert T.Gallo والذي كان يعمل أستاذاً باحثاً بالمعهد القومي للسرطان بأمريكا، حيث

إستطاع عزل الفيروس الذي يحول الخلايـا الليمفاويـة التائيـة T-lymphocytes الطبيعية إلي خلايا سرطانية ، والتي يُسمي مرض «لوكيميا الخلايا التائيـة » T-cell leukemia، بعد عزل الفيروس تم بعد ذلك تعريفه ووصفه والـذي تبـين أنـه مـن مجموعة الفيروسات المتراجعة «ريتـرو »Retroviuses والتـي تحتـوي حـامض نووي «آر إن إيه RNA» وأطلق عليه فيروس سرطان الدم في الإنسان Human T-cell leukemia «HTCL»، هـذا إضـافة إلي أن فريـق بحثـي آخـر ومـن خـلال إنجازات ونتائج جاللو هذا قد سهلت لهم عزل وتعريف الفيروس الخطيـر وهـو فيروس نقص المناعـة المكتسـب HIV «Human immunodeficiency virus» المسبب للإيدز AIDS، حيث تبين أنـه ضـمن مجموعـة الفيروسـات المتراجعـة «ريترو» والذي يحتوي RNA، لكنه وبدلاً من تحويل الخلايا التائية إلي سـرطانية، فإن فيروس HIV يحطم تلك الخلايا.

إكتشف «ميخائيل بيشـوب وفـارمس Michael Bishop and H. Varmus» في العام ١٩٧٦ أن فيروس RSV يحمل جـين السـرطان «إنكـوجين Oncogene والذي يختصر بالحروف «v-SRC»، وقد حصلا علي جائزة نوبل عام ١٩٨٩.

خلال ١٩٩٠ تم التأكد من صحة نتـائج مـاخلص إليـه «جـاللو» عـن إرتبـاط الفيروسات ببعض حـالات السـرطان، بعـدما أثبـت العلمـاء أن فيـروس HTLV يتسبب في سرطان الخلايا المناعية الليمفاويـة التائيـة «لوكيميـا»، هـذا إضـافة إلي تسببه في إضطرابات وآلام عصبية، حيث تـتحطم الأغلفـة التـي تحـيط بالأليـاف العصبية.

### آلية تحويل الفيروسات الخلايا إلي سرطـانية:

من حيث الآلية التي تحول من خلالها الفيروسـات أو المحفـزات السـرطانية الخلايا السليمة إلي سرطانية، فكانت لغزاً وغير مفهومة، حتي ١٩٧٠ حيث إقترح

جـورج تـودارو George Todaro ١٩٦٩ مـا يسـمي نظرية جـين السـرطان «إونكـوجين »Oncogene theory، والتـي تفتـرض أن جينـات التحـول – السرطان–والتي تُسمي إنكوجين تكمن بصـورة طبيعيـة في الجينـوم أو الحـامض النـووي DNA، والموجـود بكروموزومـات الخليـة، في اواخـر ١٩٧٠ إسـتطاع «ميخائيل بيشـوب» و«هارولـد فـارس» بجامعـة كاليفورنيـا أن يكتشـفوا وجـود جينات إنكوجين في كائنات عديدة أخري من ذبابـة الفاكهـة وحتـي الإنسـان، ثـم أضافا أن جينات إنكوجين تلك موجودة أيضـاص في بعـض الفيروسـات، والتـي يُفترض أنها حصلت عليها–إقتنصتها–من الخلايا الحية عند إصابتها لها، ومن ثـم إحتفظت بها في جينوماتها، لأن العلماء ومن خـلال دراسـة التتـابع الجينـي لتلـك الجينات في بعض الفيروسـات، تبـين التشـابه الشـديد بينهـا وبـين الموجـودة في الإنسان والكائنـات الأخـري، ومـن اجـل تلـك النتـائج حصـل هـذان العالمـان «بيشوب وفارس» علي جائزة نوبل في الطب عام ١٩٨٩.

إفترض العلماء بعد ذلك أن الجينات الطبيعية والتي تتحول إلي جينات ممهدة للسرطان Proto-oncogene والتـي يفتـرض انهـا تقـوم بـدور هـام في تنظـيم أو التحكم في نمو وإنقسام الخلايا.

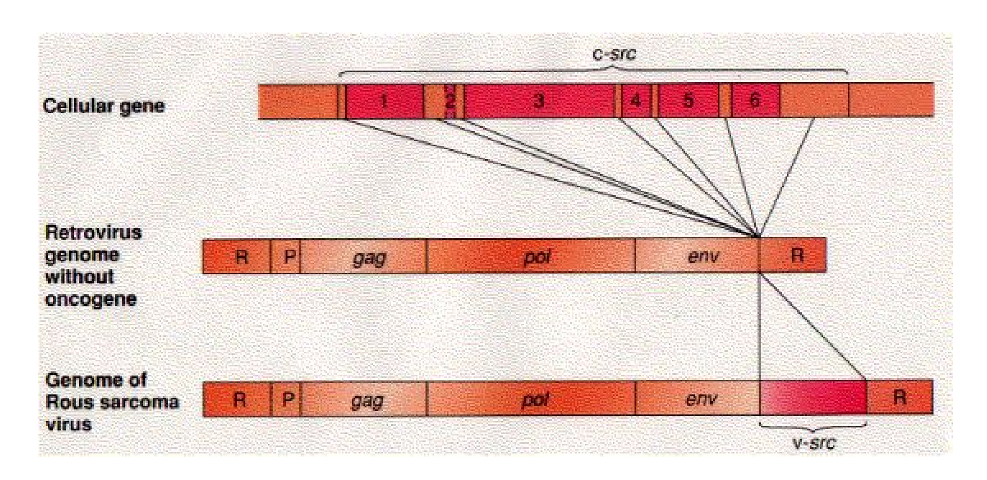
البروتوإنكوجينات تلك المحفزات الأولية للسرطان قد تتحول عند تعرضـها للمسرطنات–مثل بعض الفيروسات أو الإشعاع أو المواد الكيميائية او ما يحطـم الكروموزومات وإعادة تجميعها rearrangement –او حتي محفزات السرطان، إلي جينـــات مســـببة للســـرطان «إنكوجينـــات oncogenes». وتتشـــابه البروتوإنكوجينات والإنكوجينات تركيبياً في الكثير من التتابعات الجينية (التتـابع النيوكليوتيدي nucleotide sequence)، لكن قد يختلفا فقط في عدد قليـل مـن النيوكليوتيـدات، مثـال عـلي ذلـك: إنكـوجين سـرطان المثانـة يختلـف عـن بروتوإنكوجين سرطان المثانة في نيوكليوتيدة واحدة فقـط، مـن أصـل سـتة آلاف

نيوكليوتيدة.

إستنتج العلماء من خلال أبحاثهم، أن جينومات الفيروسات المتراجعة retrovirus genomes التي يتم عزلها من كل ورم سرطاني جامد جديد new solid tumor، يحتوي علي «دي إن إيه من العائل host DNA» يختلف في كل عزلة عن الأخري، بمعني أن كل جزء segment جديد من DNA تحتوي علي جين سرطاني جديد في الدجاج novel chicken Oncogene المصاب بفيروس RSV، بما يعني أن هذا الإكتشاف يمثل «منجم ذهب» لدراسي علم «السرطان الجزيئي Molecular Oncology».

يُطلق على جينات السرطان oncogenes في داخل الخلايا السرطانية «أوليات جينات السرطان Protooncogenes» وهي كما يقول العلماء تزيد عن ٦٠ نوعاً، والتي ينتج عن ترجمتها ٦٠ بروتين سرطاني Oncoprotiens كلها تشارك وتحفز إنقسام الخلايا بشرط توافر عوامل النمو growth factors الأخري. عموماً توجد عوامل في كل الخلايا تتحكم في نموها، ويعد عملها منظم بصورة كبيرة. أما الخلايا العادية فإن جينات التحكم في عملية الإنقسام الخلوي بها تسمي إختصاراً بالحروف «c-ONCS» علماً بأن حرف c«» يرمز لكلمة cell، أمثلة لتلك الجينات:

جين c-RAS . هو وجين c-MYC . وجين c-SRC ، بينما وفي المقابل فإنه قد وجدت بعض الفيروسات المتراجعة retroviruses والمعزولة من الأورام السرطانية تحمل نسخاً مغايرة altered للجينات في الخلايا العادية «c-ONCS» فسميت «v-ONCS» حيث أن حرف v«» إختصار لكلمة فيروس virus، أمثلة: «v-SRC. v-MOS. v-RAS»، تعمل جينات السرطان بالفيروسات المتراجعة تلك علي تحويل الخلايا إلي سرطانيةفي صورثلاثة هي (شكل ٧٠).




**شكل (٧٠) يبين جينات الخلايا وجينوم فيروس متراجع وجينوم فيروسRSV**

**الأولي: تكوين الورم سريعاً Rapid tumor formation**

بحيث يتكون الورم السرطاني خلال «إسبوعين» كما هو الحال عند الإصابة بفيروس RSV، والذي وجد ان جينوم هذا الفيروس يحتوي جين سرطاني سائد ونشط activated dominant oncogene، وهو «v-SRC» ويعمل هذا الجين علي تكوين البروتين الذي يساعد في تكوين الورم السرطاني في الحال وبمجرد تضاعف الفيروس.

**الثانية: الآلية المتوسطة السرعة في تكوين الورم السرطاني Intermediate Kinetics of tumor formation**

حيث يتم في تلك الحالة تكوين الورم السرطاني خلال شهور، كما يحدث عند الإصابة بفيروس لوكيميا الطيور ALV» Avian leukemia virus»، وذلك لأن جينوم الفيروس يحمل جين سرطان غيرسائد، يسمي «v-ONC» لذا يحدث بالخلية نوع من التنشيط يسمي «cis-activation» بما يعني أن الجين

endogenous gene والذي يعبر عـن بـروتين البـدء protein turns on داخـلي «endogenous» .

**الثالثة: الآلية البطيئة في تكوين الورم السرطاني Slow kinetics**

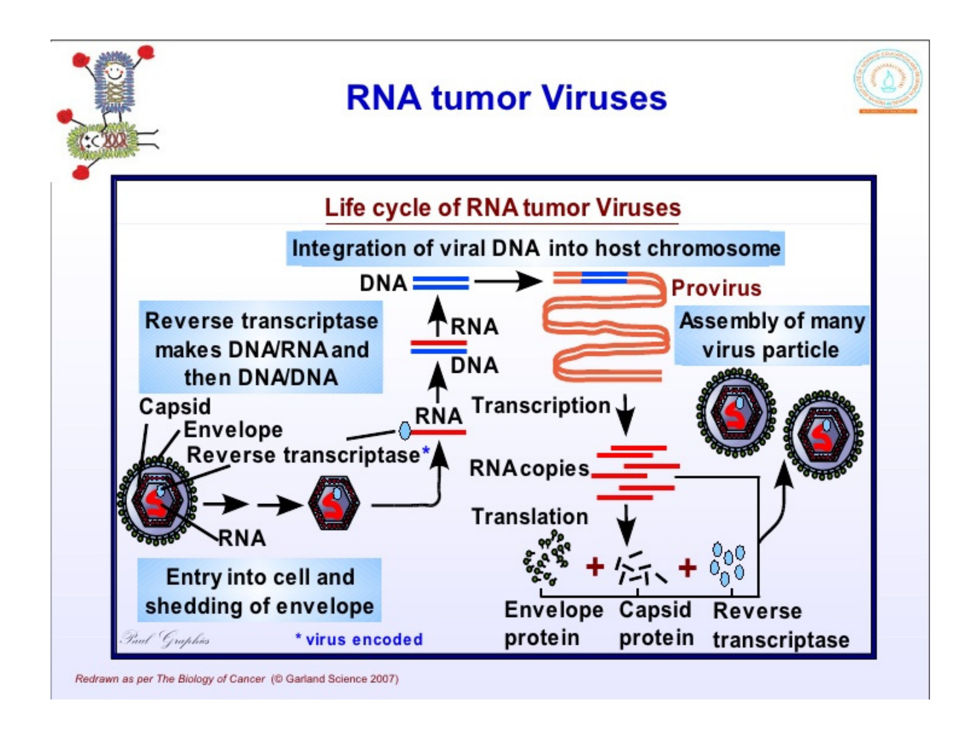
مثل مـا يحـدث عنـد الإصـابة بفيـروس Human T-cell leukemia virus «HTLV»»، حيث أن جين السرطان الذي يحملة جينوم الفيروس غيـر سـائد وهـو «v-ONC» ومن ثم لا ينج منه تنشيط cis-activation« لجـين السـرطان الخلـوي local oncogene، ولأن البروتين الفيروسي المنظم هو من يقوم بتنشيط جينـات السرطان بالخلية، لذا يتكون الورم السرطاني ببطيء شديد.

## آليات أخري لتفسير دور الفيروسات في إحداث السرطان:

وجد علماء الفيرولوجي أنه بمجرد دخول الفيروس الخلية تتحول العلاقة بين الخلية والفيروس إلي علاقة ليست مُحللة «ليسـوجينية lysogenic » مـع الخليـة، محولاً الخلية إلي سرطانية، وإذا كان من الفيروسات ذات الحامض النووي دي إن إيه DNA فإن جينوم الفيروس هذا يلتصق مباشرة مع كروموزوم الخلية ويسـمي «فيروس أولي أو بروفيروس provirus » (شكل ٧٣)، وذلك مثل البروفـاج الـذي يرتبط بكروموزوم خلية البكتريا الذي يهاجمها، أما إن كان الفيـروس محتويـاً عـلي حامض نووي آر إن إيه RNA، فإنه الحامض النـووي هـذا يتحـول إلي دي إن إيـه DNA بمساعدة إنزيم الناسخ العكسي reverse transcriptase، ومن ثم يلتصق بعد ذلك مع كروموزوم الخلية مكوناً فيروس أولي provirus، وذلك كما يحـدث مع مجموعة الفيروسات المتراجعة «ريتروفيـروس retroviruses» والتـي كانـت محل إهتمام ودراسات «روبرت جاللو» وفريقه البحثي، الذين كـانوا يتنـاولون في دراساتهم مرض لوكيميا الخلايا التائية ومرض نقص المناعة المكتسب «الإيدز». هذا ويعتقد العلماء أن إنزيم الناسخ العكسـي قـد لعـب دوراً محوريـاً في تحويـل

RNA إلي DNA، بمعني أنRNA قد ظهر اولاً ثم وحسب نظرية التطور تحول بمساعدة هذا الإنزيم إليDNA ، ولا يقتصر إنزيم الناسخ العكسي علي مجموعة فيروسات «ريترو retroviruse » وإنما يتواجد أيضاً في فيروس الكبد بي HBV، وأيضاً في مجموعة فيروسية تصيب النبات وهي مجموعة «كاوليمو Caulimoviruses» ومنها فيروس cauliflower mosaic virus، الذي يصيب القرنبيط.

الآلية التي تُفسر عملية تحول الخلايا إلي سرطانية كنتيجة لغزوها بالفيروس، هي ما يحدث في حالة نوع من السرطان يسمي «بوركيت ليمفوما Burkitt.s lymphoma ، والذي يصيب الخلايا الضامة الليمفاوية الموجودة بالفك jaw عند إصابته بفيروس «بوركيت ليمفوما» ومن ثم يغرز الفيروس جينومه في كروموزوم الخلايا الليمفاوية البائية B-lymphocytes، تلك الخلايا التي تقوم بدور هام في مناعة الجسم، يعمل جينوم الفيروس المنغمس في كروموزوم الخلايا علي تحفيز triggers بعض جينات السرطان الأولية «بروتوأنكوجين proto-oncogenes ومن ثم يجعلها تتحرك وتغير مكانها بجينوم الخلية في الكروموزوم ٨، إلي مكان جديد بالكروموزوم ١٤، فتغير طبيعتها من جينوم تحكم control genes، إلي طبيعة جديدة حيث أن مكانه القديم بالكروموزوم ٨ قد شُغل بجزء من الكروموزوم ١٤، وبذلك يتحول البروتوأنكوجين السرطاني إلي جينات سرطان، مما ينتج عنها كميات متصاعدة العدد أي كثيرة نتيجة للإنقسامات العديدة والغير محدودة للخلايا السرطانية، لذا فإن الدراسات العديدة التي يقوم بها العلماء علي البروتوأنكوجينات من الأهمية بمكان، بحيث تمكن العلماء من تحديد السرطانات المختلفة من أجل إيجاد علاجات مناسبة تقضي عليها.




شكل (٧٣) تحويل فيروس **RNA** الخلية إلي سرطانية وتكوين بروفيروس

## التفسيرات التي تشرح آلية تحويل الفيروسات الخلايا إلي سرطانية:

التفسير الأول: الفيروسات تعمل علي تقليل التأثير الخلوي القاتل **Reduction of cytopathic effect**

حيث يفترض أن الفيروس يقلل من تأثيره القاتل علي الخلايا، بمعني أن تظل الخلايا المصابة بالفيروس حية ولا تموت.

**التفسير الثاني: الفيروسات تقلل من معدل تضاعفه أو يتوقف عن التضاعف**

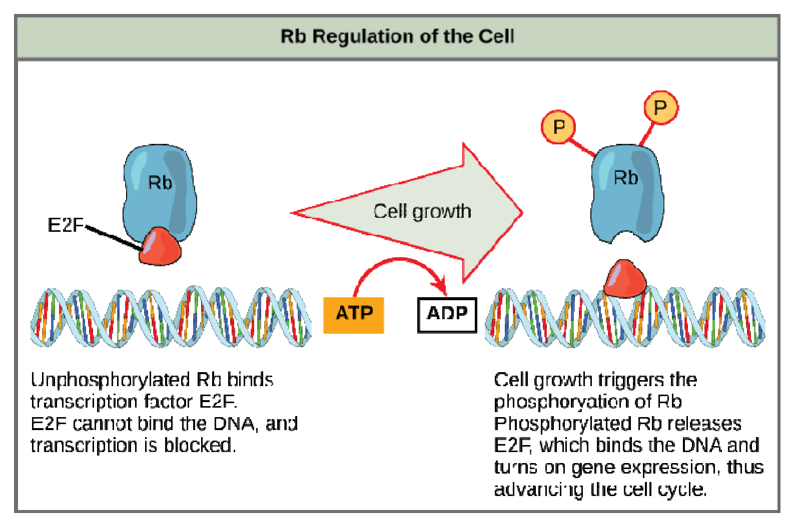
الدليل علي أن الخلايا المتحولة transformed cells لا يتكون بها فيروسات

جديدة virions

**التفسير الثالث: يتسبب وجود في إستمرار الخلايا السرطانية بالإنقسام بحيث لا تموتimmortal.**

## الأنتيجينات الفيروسية ودورها في السرطان:

الأنتيجينات السرطانية في الفيروسات« Viral T antigens» هي التي تبدأ تشغيل مفتاح «بدء turn on» العمل في دورة إنقسام الخلية لمرحلة النمو والتي يرمز لها بالحرف G1 وحتي مرحلة التوقف والتي يرمز لها بالحرف S، وذلك من خلال تعطيلها للمثبطات الطبيعية وتسمي cellular retinoblastoma (Rb) proteins، وهي بروتينات تتحكم في دخول الخلية المرحلة S، وتشفر لها جينات ريتينوبلاستوما(retinoblastoma (rb التي يرمز لها بالحرفين Rb«»، هذا وفقدان هذا البروتين يرتبط بالسرطان لأنه يتحكم في دخول الخلية المرحلة «S» ومن ثم فقدان التحكم في تضاعف دي إن إيه والمرتبط بإنقسام الخلية، هذا وتعمل بعض البروتينات الفيروسية (التي تشفر لها الفيروسات السرطانية) علي تثبيط بروتينات «ريتنوبلاستوما(Rb)، وهذا وعند تثبيط –إيقاف عمل–البروتين P53 فإنه يوقف انتحارًا ، وعملية تحلل الخلية الذاتي apoptosis. هذا وتعمل بروتينات بعض الفيروسات مثل الفيروس الحليمي وفيروس إيدز القرود وفيروس أدينو .SV40 HPV-16or 18E7. Ad5E1A علي محو–إلغاء–للبروتين الخلويRb مما يؤدي إلي دفع الخلية للإسراع في عملية الإنقسام وحدوث السرطان (شكل ٧٤).




شكل (٧٤) يبن دور الفيروسات في تعطيل بروتينات السرطان

يحتوي فيروس SV40 علي أنتيجينات الورم السرطاني «T» حيث يرمز حرف T الي كلمة ورم tumor، وهما small T .Large T، أما فيروسات بوليوما Polyoma viruses فتحتوي علي Large T. middle T and small T (شكل ٧٢).

يشفر لأنتيجينات الورم T بفيروسات باپيلوما Papilloma viruses، جينات ثلاث وهي: E5. E6 and E7، بينما في فيروسات «أدينو» Adenoviruses فإن أنتيجينات الورم T تشفر لها جينات هي: E1A and E1B، وكلها تشفر لبروتينات مختلفة. هذا ويفسر العلماء الأسباب التي تجعل تلك الجينات الفيروسية الضرورية essential viral genes تشفر لأنتيجينات الورم السرطاني «T» وهي:

١-حيث أنها مطلوبة للتضاعف

٢-تعمل علي تنشيط النسخ الفيروسي viral transcription

٣-ضرورية لتخليق حامض الفيروس النووي DNA

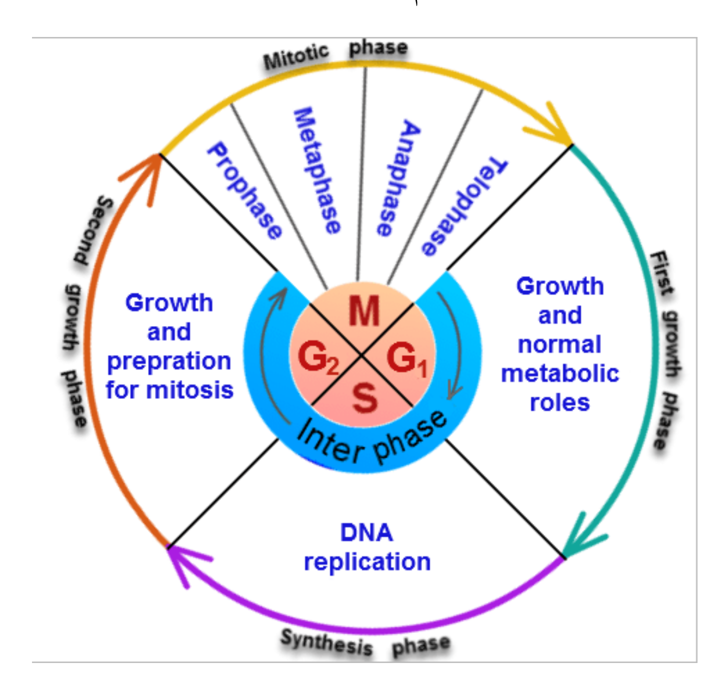
٤-لأنــه غالبــاً تبقــي retained تلــك الجينــات الفيروســية في خلايــا الــورم السرطاني أو الخلايا المتحولة

٥-يمكن لأنتيجينات الورم السرطاني T بمفرها أن تحول transform الخلايا المزروعة cultured cells. إلى سرطانية.

هذا إضافة إلي أن الفيروسات التي تحتـوي DNA، تتطلـب أن تكـون الخلايـا التي تصيبها في مرحلة «توقف الإنقسام والتي يرمز لها بالحرف «S»، وذلك حتـي يمكن لتلك الفيروسات ان تضاعف حمضها النـووي DNA، لـذا فـإن أنتيجينـات الورم السرطاني «T» تدفع kick الخلايا كي تدخل في مرحلة التوقـف «S phase» (شكل ٧٤)، وعندما ترتبط أنتيجينـات الـورم للفيـروس T، منهـا بروتينـات ورم الشبكية «Rb retinoblastoma protein»، وE2f، تعمل علي تحرر ومن ثم تبـدأ في نسخ مرحلة S phase بالخلية، ومن خـلال تلـك النتـائج يسـتنتج العلمـاء أن أنتيجينات الورم السرطاني T تشفر لها جينات فيروسية موجودة علي جينوم الخلية incorporated into the cell genome، وهي ضرورية للتضاعف، ومن ثم فإنها ترتبط بالاورام السرطانية التي تتكون نتيجة لوجود بعض الإصـابات الفيروسـية، وكذلك موجودة في الخلايا المتحولـة transformed cells، لـذا فهـي تتعـارض antagonize وتقاوم بروتينات الخلية التي تقوم بالتحكم في دروة إنقسام الخلية.

في دراسـة حديثـة نشـرت عـلي موقـع Science Daily، في ٢٥ مـايو ٢٠١٧، كشـف خلالهـا بـاحثون مـن جامعـة University of Rochester Medical Center، عن طريقة جديدة تعطل النمو السريع في الخلايا السرطانية، بمعني إبطاء دورة الخلية، ومن ثم تقليل سرعة إنقسامها ونموها، حيـث تعـرف فريـق البحـث علي بروتين يسمي Tudor-SN، وهو هام في مرحلة طور الإعداد preparatory في دورة الخلية، وهو يبدأ حينما تكون الخلية مقبلة علي الإنقسام، وعنـدما تـم إسـتطاع العلماء التخلص من هذا البروتين، عـن طريـق تكنولوجيـا التعـديل الجينـي gene

editing والتي تسمي «كريسبر CRISPR-Cas9، فإن سرعة أو معدل إنقسام الخلية أصبح بطيئاً. وقد أصبح من المعروف أن بروتين Tudor-SN موجود بكثرة في الخلايا السرطانية، لذا فكر العلماء في إستهدافه ومن ثم التخلص منه بعمل أجسام مضادة أو بروتينات تقوم بعمل غلق block له أو تحطيمه، ومن ثم إبطاء معدل إنقسام ونمو الخلايا وإيقاف تكوين السرطان (شكل ٧٦). إكتشف الباحثون أن بروتين Tudor-SN يتحكم في جزيئات microRNAs والتي تقوم بتنظيم والتعبير للآلاف من الجينات في الإنسان، لذا فعند خذف أو تحطيم هذا البروتين بخلايا الإنسان، فإن العديد من جزيئات microRNAs سوف تزداد بنسبة كبيرة، ومن ثم يتجه العلماء نحو تلك الإستراتيجية وهي العمل علي تحفيز من زيادة جزيئات miroRNAs، والتي يمثل زيادتها الإبطاء من منعدل إنقسام ونمو الخلية.




شكل (٧٦) يبين مراحل إنقسام الخلية ونموها

## الأمور التي ليس لها تفسير حول السرطان:

**الأمر الأول:** هو لماذا تتعطل أي لا تشفر لبروتينات-كافة الجينات الفيروسية ماعدا الجينات التي تشفر لأنتيجينات الورم السرطاني T-antigens، في الخلايا المتحولة نتيجة إصابتها بفيروس SV40، وفيروس بوليوما؟

**الأمر الثاني:** هو لماذا تظل عملية تحول الخلايا إلي سرطانية أمراً نادر الحدوث so rare وذلك عند إصابتها بتلك الفيروسات؟

**يجيب عن تلك التساؤلات بعض العلماء بضرورة أن يحدث أحد الإحتمالين التاليين:**

أ-الجينات المميتة المتأخرة lethal late genes، لا يمكن حدوثها بسبب أنه نادراً ما قد يحدث حذف تلقائي للجينات المتأخرة، أو قد يحدث بالخلايا «ذات القبول النصفي semi-permissive» غلق أو تجميد نشاط للجينات المتأخرة، لذلك لا يحدث التعبير الجيني expression، أو تترجم لبروتينات.

ب-أو إنتقال-بشكل إجباري-وبشكل أساسي للجينات المسؤلة عن أنتيجينات الورم السرطاني T-antigens، لكل خلية حيث لا مفر من أن تتكامل integrated-تتحد مع-الحامض النووي DNA الفيروسي ومن ثم يشفر بدوره لأنتيجينات الورم السرطاني أثناء اتحاده مع جينوم الخلية DNA وذلك أمر نادر الحدوث أيضاً.

الفصل السادس




# البصمة الوراثية وتطبيقاتها

## إكتشاف البصمة الوراثية:

خلال دراستهم وبحثهم عن واسمات وراثية لأداء تحاليل وراثية أساسية علي جين الميوجلوبين (بروتين موجود في نسيج العضلات) إستطاع عالم الوراثة البريطاني «أليك جفريز Alec Jefferys» وفريقه ١٩٨٤ من جامعة ليستر ملاحظة أن جزءاً كبيراً من الجين لا يشفر مطلقاً للبروتين، لكن في الوقت نفسه يحمل الجين مواضع علي الجينوم تتكرر ١٠-٥٠ مرة قواعد معينة في تلك المواقع المرة تلو الأخري، ولتقريب المفهوم كما لو أن الجين مثل جملة تقول «لدي ماري كلب صغير» فإنه في تلك الحالة سنلاحظ في بعض الحالات أن الجملة تُقرأ «لدي ماري ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي ي حمل صغير». مما جعل «جفريز» وزملاءه يعتقدوا أنهم قد إكتشفوا بصمة «دي إن إيه». فحص «جفريز» وفريقه هذا الأمر بدقة، فوجدوا أن ما يحدث هو أن التتابع نفسه من المتكررات (سميت منطقة فائقة التغاير) ولا تقتصر تلك المنطقة علي جين بروتين الميوجلوبين علي الكرموسوم ٢٢ فقط، وإنما هو في كل مكان. هذا وعندما قاموا بطباعة الأنماط في أماكن ظهور هذه المتكررات، أثبتوا في النهاية وجود إختلافاً خارقاً للمعتاد بين عدد مرات ظهور هذه المناطق الفائقة التغاير ومكان ظهورها تختلف من فرد

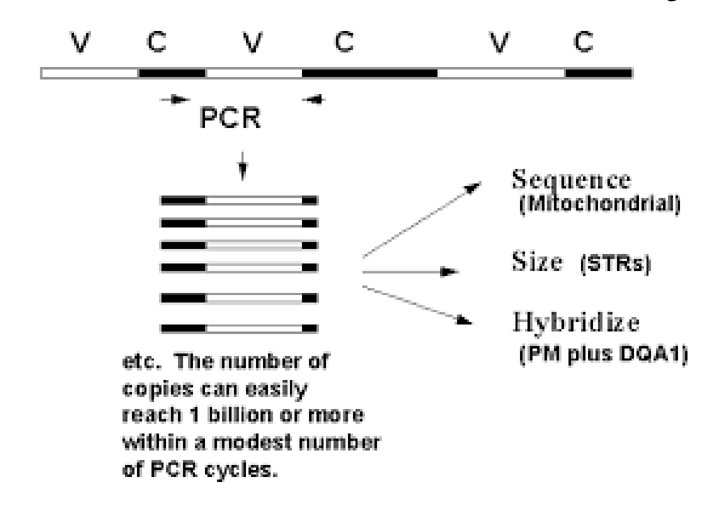
لآخر بمعني أنه يمكن أن تكون بصمة للشخص. لذا قام مجموعة من فريق العمل مع جفريز بأخذ عينات دم من أنفسهم للكشف عن وتحديد هويتهم من خلال التتابعات المتكررة في دي إن إيه.

وبما أنه تأتي نصف الحزم في دي إن إيه من الأم والنصف الآخر من الأب، لذا فإنه عند إختبار عينات الوالدين (وإثبات البنوة أو النسبpaternity) يتم أخذ نمط الحزم للطفل والنمط الحزمي للأم والأب المزعوم، والحزم علي دي إن إيه بصمة الطفل التي ليست من الأم، لابد وأن تكون موروثة من الأب الحقيقي، حيث لا يوجد أي شخصين لهما نفس البصمة، سوي التوائم المتطابقة. إعتبر كشف جفريز هذا أهم نتيجة وقتها في تكنولوجيا دي إن إيه، خاصة في الكشف عن الجناة الحقيقين إذا إلتبس الأمر وحدث خلط في الإتهامات، ومن ثم إنقاذ الأبرياء.

يستخدم علماء الطب الشرعي forensic scientists عينات من الدم أو السائل المنوي أو اللعاب أو الجلد او الشعر، من أجل التعرف علي الجناة في الجرائم التي تقع، وذلك من خلال عمل صورة – بروفايل – للحمض النووي «دي إن إيه DNA profiling ».

يتم أخذ بصمة دي إن إيه عن طريق عدد من التكنولوجيات، لكن أكثر تلك التكنولوجيات دقة وشيوعاً في الإستخدام هما طريقة «الرفليب RFLP » وطريقة «بي سي آر PCR ». ويعد تقنية-طريقة-الرفليب هي الأكثر دقة والتي تصل إلي واحد في البليون، لكنها أغلي وأصعب في الأداء، وذلك لأنها تحتاج إلي كمية كبيرة نوعاً ما من عينة الدم أو المني أو الجلد. أما تقنية «بي سي آر PCR » والحروف إختصاراً لكلمات التفاعل البوليميراز المتسلسل polymerase chain reaction حيث يتم خلال تلك التقنية تكبير جزيء من دي إن إيه في العينة إلي ملايين النسخ كي نحصل في النهاية علي مادة تكفي للإختبار، بمعني أنها لا تحتاج سوي إلي كمية

ضئيلة، هذا إضافة إلي أنها طريقة سريعة حيث تتم خلال ساعات حتي نحصل علي النتيجة شكل (٧٧).




**شكل (٧٧) يبين كيف تقوم تقنية بي سي آر بمضاعفة تتابعات في الجين**

## الرفليب والمكررات الترادفية Tandem repeat sequence markers

إكتشاف المكررات الترادفية وإستخدامها «واسمات markers » بـدأ منـذ أن لاحظ «جفرير» والفريق البحثي الذي يعمل معه في عام ١٩٨٤ وجـود جـزء كبيـر من الجين لا يشفر مطلقاً للبروتين بشكل مباشر، وذلك لوجود مواضع-أمـاكن- علي الجينوم يتكرر فيها ١٠-٥٠ مرة قواعد نيتروجينية محددة مرة بعـد الأخـري، وحاول البعض تقريب ذلك المفهوم، فقام بضرب مثل في كوننا لـو أننـا فكرنـا في الجين وكما لو أنه يقول «لدي منار قلم جميل» فسوف نلاحظ أنه وبـنفس الطريقـة التي يتكرر فيها القواعد علي الجين، حيث أنه في بعض الحالات فإن الجملـة يـتم قراءتها كالتالي «لدي منارررررررر قلم جميل». لفت هذا الأمـر «جفريـر» وفريقـه،

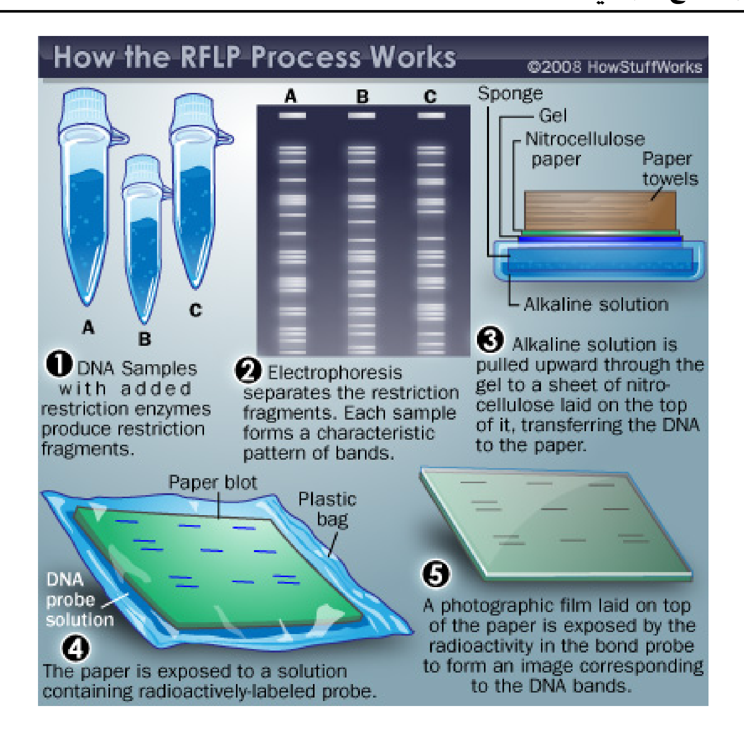
فقاموا بتفحص الأمر ولاحظوا شيئاً مثيراً، وهو أن ما يحدث هو التتابع نفسه من المتكررات والتي سميت «المنطقة الفائقة التغاير أو الفنترات variable number tandem repeats «VNTRs» ، لا تقتصر علي جين واحد بعينه، وإنما تظهر في كل مكان علي الجينوم، وتختلف تلك المتكررات في عدد مرات تكرارها، وكذلك مكانها، من فرد لأخر (بما يجعلها تمثل بصمة فردية).

**الرفليب Restriction fragment length polymorphism «RFLP»**

وهي طريقة لقياس طول شظية fragment في «دي إن إيه» الفرد، أو صورته «بروفيل DNA profile » تلك الطريقة تعتبر صعبة وتحتاج كمية كبيرة من العينة الفرد (دم، جلد، السائل المنوي، وغيرها)، لكن بالرغم من ذلك فهي دقيقة جداً. وتفسير «الرفليب» في أنها قطعة من«دي إن إيه» تختلف بين الأفراد مهما كان الجزء من«دي إن إيه» يعمل function أو لا يعمل. ويشير مصطلح «رفليب» إلي الطريقة التي تحدد تلك الأجزاء المختلفة بين الافراد، وذلك عن طريق إستخدام إنزيمات القطع restriction enzymes وتعتمد أساساً علي أن جزء مختلف من «دي إن إيه» يتم قطعه بإنزيم في مكان واحد فقط وليس مكان آخر، مما يعني أن الشظايا fragments-الاجزاء الصغيرة- الناتجة بالقطع الإنزيمي المعين علي طول«دي إن إيه» سوف تعطي قطع بأطوال مختلفة، مما جعل العلماء يستخدمونها كواسمات جينية، للدراسات الوراثية، حيث انها تساعد في تحديد ما ورثه الأبناء من «دي إن إيه» من الآباء.

تمكن العلماء من تمييز نحو ٢٠٠٠ «رفليب» علي طول الكروموسومات كلها في الإنسان، وبمساعدتها، أثبت العلماء أن DNA هو محقق الهوية (البصمة)، حيث يحتوي كل الخصائص الأساسية المطلوبة، لأن به تباين كبير، حيث يوجد موقع للتباين هذا كل ألف نيوكليوتيدة في الجينوم الذي يحمل نحو ثلاثة بلايين

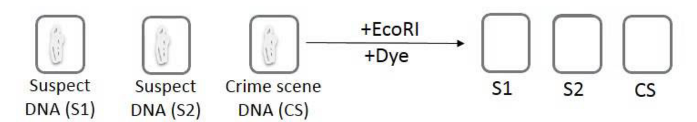
منها، بما يسمي سبق وذكرنا «أليلات» وكلمة أليل مرادفة لكلمة «خصم»لما بين الجين والجين الأليل من تنافس علي السيادة والظهور، ولما كان كل فرد يحتوي DNA في جميع خلايا الجسم (ما عدا خلايا كرات الدم الحمراء)، وكل فرد يحتوي DNA متطابق بكل خلاياه، ولا يتغير أثناء الحياة، وحيث أن جزيءDNA ثابت إلي حد بعيد، لذلك يسهل إستخلاص الرفليبات من خلال إستخلاصDNA وقطعه بإنزيمات التحديد عند تتابعات محددة، ثم فرد ما ينتج من شظايا عن طريق عملية «التفريد الكهربي electrophoresis » ونقل الحزم bands بعد ذلك علي أغشية نيتروسيليلوز، ثم تحليلها بإستخدام مجسات مشعة ومعروفة التتابع للقواعد النيتروجينية، ويمكن تمييز مواقع مناظرة لأي موقع علي الكروموسوم من خلال إستخدام مجسات-مسابر-مشعة تحمل تتابعات من «دي إن إيه» قصيراً. تظهر المواقع في صورة حزم أو شرائط قاتمة اللون تسمي «الصورة الإشعاعية الذاتية»، حيث تشكل الحزم نموذج«دي إن إيه» العينة للموقع الذي نبحث عنه. هذا ويتم المقارنة بالنسبة لكل موقع، حتي يتبين ما إذا كانت نماذج «دي إن إيه» العينة تتوافق مع عدد كاف من المواقع لنظيراتها في كرات الدم البيضاء الماخوذة من عينة الدم للمتهم، فالنتيجة هي أن العينات تكون لنفس الشخص. وعنما تكون النتيجة عدم التوافق للنماذج عند كل موقع، فإنها تكون مأخوذة من مصادر مختلفة، بالرغم من إحتمال أن تكون العينة من أفراد يكون لهم-بالمصادفة-نفس أنماط هذه المواقع بالذات، هنا يحدث خطأ ويمكن ان يكون هناك ضحايا لتلك النتيجة، حيث يتهم فيها أناس أبرياء شكل (٧٨).



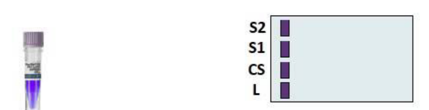

## DNA Profiling: RFLP Analysis

☑ **1.** Purify & amplify DNA samples from crime scene & ea. suspect

☑ **2.** Add restriction enzymes to "cut" DNA into fragments & add a dye:




**3.** Pipette samples into wells of agarose gel and apply a charge:

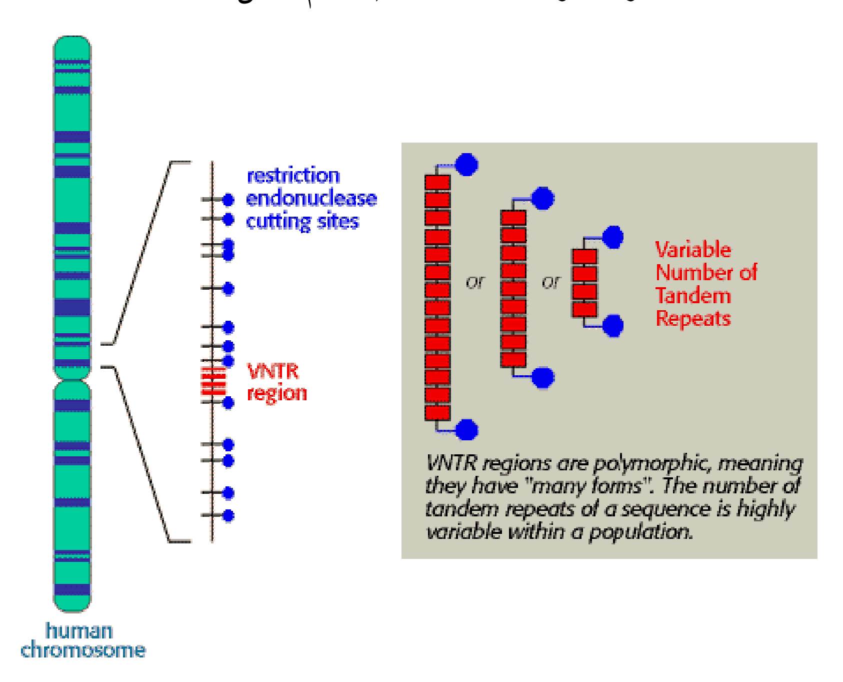



شكل (٧٨) يبين مراحل تكوين الرفليبات

الأليلات (صور الجين المختلفة) الموجودة في مختلف المواقع loci علي الجينوم البشري، والتي يمكن الكشف عنها، خاصة في الحالات الجنائية، حيث يتم فحص المواقع الوراثية التي تحتوي علي تكرارات قصيرة ترادفية short tandem repeats «STRs» وهي أجزاء من الجينوم البشري، يتكرر فيها- ممكن عدد من المرات-سلسلة قصيرة من الشفرة الوراثية، وبالرغم من إمتلاك كل شخص تكرارات ترادفية يتفرد بها ويختلف عن الآخرين، في عدد مرات تكرار الشفرة الوراثية في كل التكرارات القصيرة الترادفية، والمتغير هذا يسمي بالأليل، وبالإمكان عموماً وجود ما بين ٦-١٨ أليل في الموقع الوراثي الواحد، وكل فرد يرث إثنين من هذه الأليلات (واحد من الأم والثاني من الأب)، وهذا يؤدي إلي تشكيل النمط الجيني في الشخص، حسب ما يحتويه زوج الأليلات من قواعد، والموجودة علي جميع المواقع الوراثية في عينة ما من أي مصدر، وتسمي «نمط الحمض النووي» أو البروفيل DNA profile .

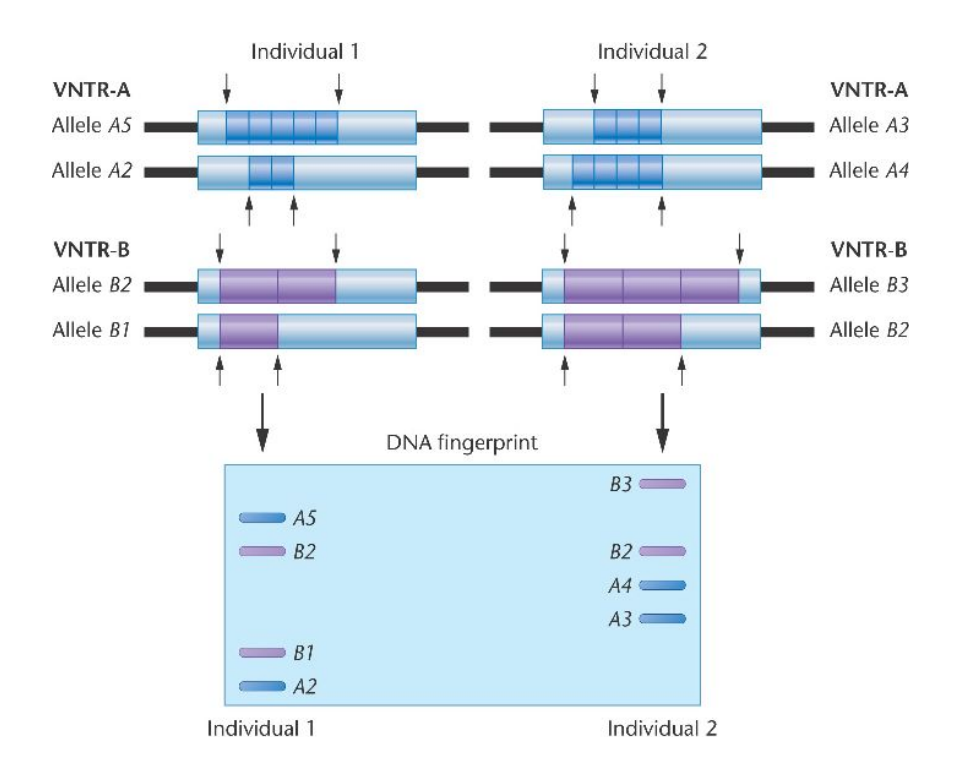
وطالما يوجد تباينات طفيفة بين الأنماط الجينية، فإنها قد تمثل أخطاء أو خلط، وفي نفس الوقت مشكلة عند تحليل العينات الجنائية، فقد توجد مطابقات في أدلة الحمض النووي، وتلك المطابقات قد تساهم بصورة كبيرة في خطأ التفسير، حيث أنه كثيراً ما يحدث إحتمال تطابق عشوائي، او إحتمالات التكرارات القصيرة الترادفية، لأن المواقع التي تحتوي علي تكرارات قصيرة ترادفية علي الجينوم، فإنها تتكرر علي كلا جانبي السلم-الخيط-المزدوج للحمض النووي double helix، وذلك بالرغم من أن كل شخص لديه تكرار الشفرة الوراثية في كل من التكرارات القصيرة الترادفية. وقد ذكر عالم الإحصاء «بروس واير Bruce Weir» أن متوسط إحتمال تشابه-تطابق-في ١٣ نفس الموضع، لفردين ليس بينهما قرابة أو صلة، هو واحد في ٢٠٠ تريليون، وأيضاً واحد في ٢ كوادريليون، وإعتمد في ذلك علي درجة التركيبة الوراثية في مجموع

السكان في العالم، بمعني أن إحتمال أن يتطابق شخص وراثياً مع آخر مختلف، هو إحتمال بعيد جدًا وغير جدير أو لا يستحق الإهتمام شكل (٧٩).




**شكل (٧٩) يبين تحديد الفنترات علي أحد كروموسومات الإنسان**

يستخدم العلماء وخاصة في مجال الطب الشرعي، ما يسمي برفليات عالية البوليمورفية تسمي «فنترات» وهي إختصار لأحرف التي تعني «العدد المتباين من المكررات الترادفية VNT« Variable number tandem polymorphism« » هذه المواقع تحمل أعداداً من مكررات متجاورة من تتابعات في «دي إن إيه». هذا وقد يحمل بعض الكروموسومات ٣٠ نسخة مترادفة ويحمل غيره من الكروموسومات ٣١ وهكذا، وتختلف أطوال تلك المواقع بين الناس، بمعني أن الأفراد تتميز فيما بينها من خلال أطوال تلك الفنترات (بصمة وراثية). ويكفي إختبار أربعة مواقع من هذه الفنترات لتمييز الشخص شكل (٨٠).




شكل (٨٠) يبين بصمة دي إن إيه في إثنين من الأشخاص

**سنيب Single nucleotide polymorphism SNP**

تعتمد التقنية التي تُستخدم فيها سنيب علي الإختلاف فيما بين الأفراد بعضهم بنيوكليوتيدة واحدة أو قاعدة نيتروجينية one base، ومصطلح «متعدد الشكل polymorphism » يعني أن النسخ المختلفة للجين الواحد في الأفراد المختلفة، ليست واحدة، حيث تختلف بعض الشيء. تستخدم «سنيب SNPs » كواسمات markers جينية، وناتج هذه التقنية هي الأكثر إستخداماً وذلك بمساعدة تكنولوجيا

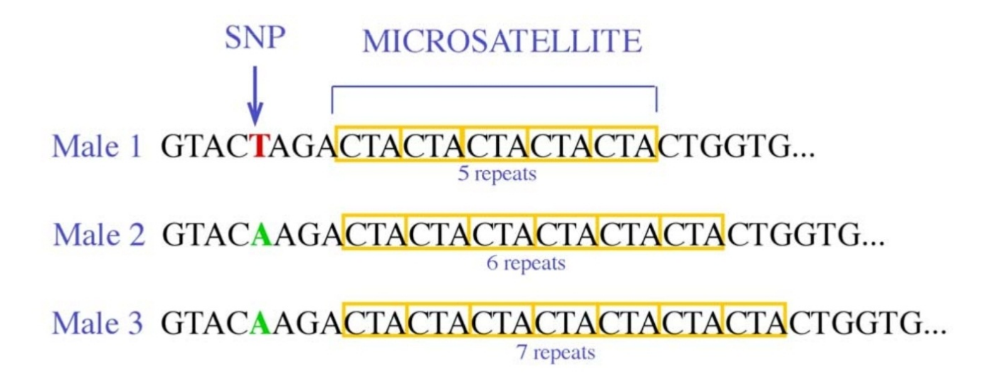
المعلومات وبرامج الكمبيوتر، حيث تسهل معرفة التتـابع في القواعـد sequence ، بينما في حالة الرفليب، فمن الصعب تحليله لمعرفة التتابع شكل (٨١).

SNP STR

Mann 1 GTACTAGAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATACTGGTG. . . (8 repetisjoner)

Mann 2 GTACAAGAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATACTGGTG. . . (9 repetisjoner)

Mann 3 GTACAAGAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATACTGGTG. . . (10 repetisjoner)




- **The SNP's define a man's HAPLOGROUP**
- **The STR's define a man's HAPLOTYPE**

شكل (٨١) يبين كيفية الإختلاف في قاعدة واحدة في صورة سنيب

## الإختلاف الجيني «سنيب» يساعد مرضي الربو:

في دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من جامعة ليفربول في المملكة المتحـدة ونشرت نتائجها في مجلة The Lancet Respiratory Medicine في ١٦ مـارس،

وتناولت كيف أن الإختلاف الجيني الضئيل بين الأفـراد والـذي يسـمي «سـنيب SNPs يمكن الإستفادة منه في تجنب أو التقليل من إستخدام علاجات عبارة عـن مواد الكورتيزون «كوستيرويد corticosteroids» والتي يستخدمها مرضي الربـو وتسبب فشل في الغدة الكظرية adrenal suppression. يحتـوي الفـرد الواحـد علي ثلاثة ملايين سنيب، لكن نظراً لإختلاف الظروف بين المصابون بـالربو، لـذا قام الباحثون بإختبار مجموعتين من الاطفال المصـابون بـالربو، ومجموعـة مـن البالغين المصابون بإعاقة مزمنـة في التـنفس ويسـمي المـرض إختصـاراً COPD وجميعهم يستخدمون الكوتيكوستيرويد للعلاج عن طريق الإستنشاق.

تبين من خلال الفحص الجيني ان الأفراد والأطفال الذين تتباين عندهم جـين خاص يسمي PDGFDيكونوا أكثر عرضة لمخاطر مرض الغدة الكظرية، وتـزداد شدة الخطورة إذا كان لدي الفرد نسختين من جينPDGFD بأكثر من ٦ مرات من الأفراد الذين ليس لديهم حتي نسخة واحدة من هـذا الجـين. تلـك الدراسـة قـد سلكطت الضـوء عـلي الفحـص الـدوري للأطفـال المصـابون بـالربو ومرضـي COPDلوصف العلاج والجرعة المناسبة من المواد الكوتيكوسـتيرويدات التـي يعالج بها هؤلاء المرضي تجنباً للإصابة بفشل في الغدة الكظرية.

### إستخدام سنيبات للتعرف علي علاقة العوامل الجينية وشدة الأمراض:

دراسة جديـدة قـام بإجرائهـا علمـاء مـن جامعـة UNICAMP في سـاو بـاولو بالبرازيل ونشرت نتائجها في مجلـة «جـين Gene » ٢٦ مـارس ٢٠١٨. تناولـت الدراسة العوامل الجينية genetic factors وتأثير أنماط مـرض الشـعب الهوائيـة الحاد الفيروسي acute viral bronchiolitis والتـي لا تتعلـق بتـاريخ مرضـي او مرض في الرئة في المرحلة قبل البلوغ أو التدخين السلبي. وبحث فريق البحث عن إحتمال وجود عوامـل جينيـة قـد تـؤثر في شـدة الإصـابات المرضـية في الشـعب

الهوائية. إستخدم الباحثون ١٨١ طفل خلال عامين من ثلاثة مستشفيات مختلفة بالبرازيل، جميع هؤلاء الاطفال تم تشخيصهم بمرض حاد فيروسي في الشعب الهوائية، وعولجوا بالأكسجين. ومن خلال فحص إفرازات الأنف لهؤلاء الأطفال من أجل تحديد نوع الفيروس المسبب للمرض، أوضحت النتائج أن المسبب هو فيروس respiratory syncytial virus (RSV) في٥ ٦٩.٩ من الحالات، بينما ٢٦.٥٪ من الحالات أصيبوا بفيروس البرد «رينو rhinovirus».

وعن طريق إستخدام البيولوجيا الجزيئية والإحصائية من اجل مقارنة «دي إن إيه» المرضي بالإستعانة بواسمات-علامات markers-تسمي «سنيبات SNPs » والتي تختلف في أكثر من ٩٠٪ من الناس. من خلال البيانات التي حصل عليها الباحثون، تبين وجود بعض الجينات التي ترتبط بالإصابة بفيروسات معينة. ربط الباحثون «سنيب SNP» يسمي rs2107538*CCL5 ومرض الشعب الهوائية الناتج عن فيروسRSV ، وتحت نوع A من فيروسRSV . كما تم ربط سنيب rs1060826*NOS2 ومرض الشعب الهوائية الذي يسببه فيروس البرد «رينو rhinovirus». اوضحت النتائج أن سنيبات SNPs الآتية .rs4986790*TLR4 rs1898830*TLR2 and rs2228570*VDR قد إرتبطت بحالات المرض الشديدة والمميتة في بعض الأحيان، وإرتبطت سنيب SNP rs7656411*TLR2 بالحاجة إلي الأكسجين للتدعيم العلاجي، بينما إرتبطت سنيبات rs352162*TLR9. rs187084*TLR9. rs2280788*CCL5 بالحالات التي تحتاج رعاية تسمي إختصاراً ICU. في النهاية إرتبطت سنيبات rs1927911*TRL4. rs352162*TLR9 and rs2107538*CCL5بحاجة المرضي فقط لتهوية ميكانيكية. تلك النتائج تعكس دور «سنيباتSNPs » في المساعدة علي العلاج الجيني وهو الاكثر دقة كما تستخدم إيضاً في الوقاية من تلك الأمراض الشديدة الوطأة.

## الكشف عن الجرائم وتطابقات خاطئة:

بالرغم من أهمية بصمة «دي إن إيه DNA » في عالم الجريمة وأمور أخري تتطلب عمل البصمة، إلا أن إستخدام بصمة«دي إن إيه DNA » كدليل وبالأخص عند مقارنة«دي إن إيه DNA » المدعي عليه وعينات «دي إن إيه DNA » الموجودة في مسرح الجريمة، فإن الخبراء في إستخدام هذه التقنيات والذين يؤيدون تلك الأدلة ويشهدون كخبراء، يستندون في صحتها ودقتها علي أن واحدة من كل ١٠ ملايين مرة تحمل فرصة توريط شخص بريء عن طريق التطابقات الخطأ، في المقابل فإن الخبراء الذين يرفضون تلك التقنيات وذلك النوع من الأدلة، يقولون بأن الدليل فاسداً أو مفككاً،حيث لا يوجد أساس إحصائي سليم لتقدير إحتمالية إدانة شخص بريء.

إحتمالية التطابق العشوائي random match probabilities قد تحدث كما سبق وذكرنا للعديد م من الأسباب، من هذه الأخطاء والتي تحدث عند تحليل عينات «دي إن إيه»، علي سبيل المثال لا الحصر، تلوث العيات ببعضها- لخبطتها- وقد تأتي عن طريق خطأ عند نقل تلك العينات، أو قد تتلوث بصورة عارضة أوغير مقصودة أي بالصدفة، ثانياً قد يحدث الخطأعند وضع الملصقات علي العينات، أو قد يساء تفسير نتائج الفحص، بمعني إدخال صفات غير صحيحة للحمض النووي الدليل، كما أنه وفي بعض الأحيان يتسبب ضآلة كمية العينة للحمض النووي إلي الفشل في إجراء الإختبارات الكافية للكشف عن جميع الأليلات الوراثية للمساهمين في العينة، وتؤدي النتيجة لتفسيرات خاطئة، هذا الخطأ قد يحدث مثلاً في حالة الإغتصاب الجماعي، وأخيراً، يؤدي الإهمال الجسيم والتحايل وسوء السلوك العلمي والإحتيال إلي تحوير النتائج أو التزوير بتعزيزات التحيز التفسيري والشخصي.

**الحمض النووي يكشف غموض جريمة عمرها ٣١ عاما :**

ذكر موقع بي بي سي عربي ١٤ يونيو/ حزيران ٢٠١٨. أن:

الشرطة الفرنسية اعتقلت زوجين بعد ٣١ عاما من العثور على ابنتهما متوفية في قضية جُمدت التحقيقات فيها، وأُعيد فتحها مؤخرا بعد التوصل إلى أدلة جديدة في القضية عن طريق اختبار الحمض النووي. وكانت جثة الفتاة قد عثر عليها مشوهة المعالم على جانب طريق في وسط فرنسا عام ١٩٨٧، ولم تُحدد هويتها في ذلك الوقت.

وقال تقرير وسائل الإعلام الفرنسية إن اختبار الحمض النووي لابنهما في قضية مختلفة أفضى إلى توصل الشرطة إلى الأبوين وتطابق الحمض النووي مع الفتاة. وسيستجوب الزوجان من قبل قاضٍ وقد يواجهان تهمة القتل العمد.

ولم يُكشف عن هوية الأبوين لكن ثمة اعتقاد بأنهما في الستينيات من العمر، ولم تعلق الشرطة على تقارير الاعتقال يوم الخميس.

كانت جثة الفتاة قد عُثر عليها في مصرف مياه على جانب طريق يقع بالقرب من مدينة بلوا في أغسطس/ آب ١٩٨٧ . وعجزت السلطات عن تحديد هوية الفتاة، وكان يعتقد وقتها أن عمرها يتراوح بين الثالثة والخامسة. أُطلق على الفتاة اسم مستعار هو «الشهيدة الصغيرة» ودفنت في قبر لا يحمل اسما وظهرت على الفتاة علامات تشير إلى أنها كانت عرضة لانتهاكات مروعة ولفترات طويلة، مثل كسور في العظام وحروق باستخدام المكواة . ويبدو أن أعضاء من جسدها قد اقتطعت.

وأُطلق على الفتاة اسم مستعار هو «**الشهيدة الصغيرة**» ودفنت في قبر لا يحمل اسما.

وحيرت القضية الشرطة عقودا طويلة. وأعيد فتح التحقيق فيها عام ٢٠١٢ عندما أُطلق نداء للإدلاء بالشهادة مرفق بصورة وجه الفتاة وكُتب تعليق على

الصورة : «من تكون الفتاة؟».

ووُصفت الفتاة بأنها كانت ترتدي قميصا أزرق اللون ولها شعر أسود مجعد و(تنتمي إلى عائلة من أحد بلدان البحر الأبيض المتوسط، وعلى الأرجح إحدى دول شمال افريقيا)». وحدث تقدم مذهل العام الماضي عندما ألقت الشرطة القبض على رجل لتورطه في أعمال عنف. وأشارت أنباء إلى إن اختبار الحمض النووي له كشف عن كونه شقيق الضحية، وبعد أشهر من التحقيقات توصلت الشرطة إلى والدي الفتاة.

## دراسة جديدة عن إستخدام التركيب الجيني في تتبع مرتكبي الجريمة :

في دراسة جديدة نشرت في مجلة الخلية Cell ١١ أكتوبر ٢٠١٨، إستخدمت فيها طرق حسابية بالكمبيوتر لتتبع مرتكبي الجريمة من السالفين والخصائص الجينية المشتركة وذلك في كاليفورنيا في العام ١٩٧٠ و١٩٨٠ بإستخدام قاعدة البيانات والمعلومات التي تعتمد علي التركيب الجيني في «دي إن إيه» من مكتب التحقيقات الأمريكية «إف بي آي FBI »، حيث تبين صلة قرابة شديدة سواء أبناء أو أحفاد أو توائم. إعتمدت قاعدة البيانات المستخدمة Combined DNA Index System (CODIS)في السابق علي علامات المكررات الترادفية القصيرة STRالثلاثة عشر والموجودة في «دي إن إيه»، والتي وصل عددها الآن إلي عشرون،. علي النقيض، بحثت قاعدة البيانات السابقة في الفروقات من بين سنيبات SNPs خلال مئات الآلاف من الأماكن الموجودة علي طول الجينوم.

أوضحت نتائج الدراسة عن توافق ٩٠٪ من الناس عند إستخدام النسخة التي تعتمد علي العلامات الثلاثة عشر منCODIS بينما وصلت النسبة إلي ٩٩٪ توافق عند إستخدام النسخة التي تعتمد علي العلامات العشرون. تكمن الفكرة كما يشرحها الباحثون في أن علاماتSTRتحاط بسنيبات SNPs تتطابق جينياً

وتنتقلان بالوراثة معاً، لذا فإن التعرف علي تركيبSNPs الجيني للشـخص، فإنـه وبسهولة يمكن التنبؤ-جزئياً-بالتركيب الجيني لما يخص هذا الشخص من STR المجاور والعكس صحيح.

الفصل السابع



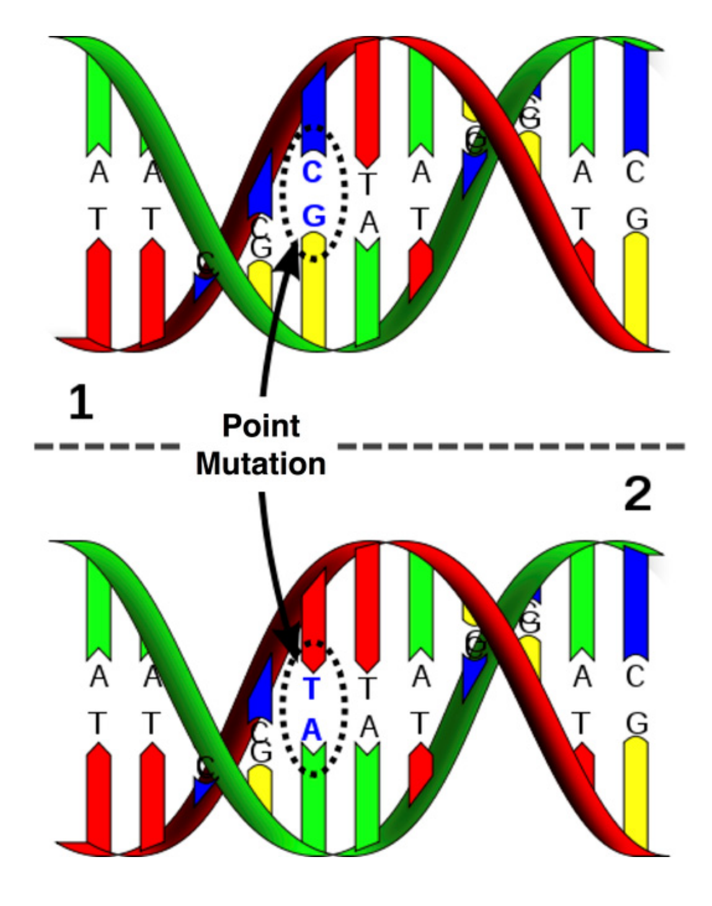

# الطفرات وأنواعها

الطفرة mutation هي أي تغيير يحدث في تتابعـات أو المعلومـات الجينيـة في «دي إن إيه» الخلية، بحيث يمكن أن تسبب الطفرة تغييرات في تتابعات–تسلسل– «دي إن إيه» أو «آر إن إيه» بطرق مختلفة، فقد تكـون تغييـر في الترتيـب التسلسـل للقواعد النيتروجينية أو في عددها سواء بالحـذف أو إضـافة قاعـدة أو أكثـر، عـن طريق جين قافز (ترانسبوسون) أو بسبب فيروسات أو المواد الكيميائية المطفـرة، أو التعرض للأشعة، أو خلال الأخطاء التي تحدث عند نسخ الحمض النووي، أو قد يحدثها الكائن الحي بنفسه عن طريق عمليـات خلويـة مثـل التطفـر المفـرط. الطفرات قد تحدث في الخلايا الجسدية somatic cellsوتلك لا تنتقل إلي النسـل عن طريق التكاثر، أما الطفـرات التـي تحـدث في الخلايـا الجنسـية (الحيوانـات المنوية أو البويضات) فهي وراثية أي تنتقل إلي النسل.

أثناء الإنقسام الذي يحـدث في الخليـة، فـإن إنـزيم بلمـرة الحمـض النـووي «بوليمراز» ويساعده في ذلك عدة إنزيمات أخـري يقـوم بوظـائف محـددة، ومـن المثبت أنه يتسبب عند بناء الحمـض النـووي «دي إن إيـه» بنسـبة مـن الأخطـاء، بحيث ينتج عن ذلك وضـع قاعـدة في مكانهـا الخطـأ مـن الخـيط في«دي إن إيـه»

بمعني أن هذه القاعدة تكون غير مكملة للخيط القالب، وبتكرار حدوث الخطأ بنسبة ولو صغيرة-تقريباً بمعدل قاعدة واحدة لكل ١٠٠ ألف قاعدة بالخيط-، ولأنه في جينوم الإنسان ما يقرب من ٦ بليون قاعدة، فإن نسبة الخطأ سوف تكون ٦٠ ألف قاعدة تقريباً. توجدت لحسن الحظ آليات لإصلاح تلك الأخطاء، وهي تصحيح في اخطاء القراءة وتسمي proofreading ويتم فيها ٩٠٪ تصحيح، وتلك العملية هي خاصية لأحد إنزيمات التضاعف، حيث تقوم بتعديل الأخطاء بنسبة تصل إلي ٩٠٪، وعملية الإصلاح الثانية، هي عملية تسمي «تصحيح الإرتباط الخطأ» والذي يحدث بين القواعد mismatch correction وفيها يتم إستبعاد القاعدة الخطأ وإستبدالها بالقاعدة الصحيحة، أما آلية الإصلاح الأخيرة وهي التي يتم خلالها تصحيح ما ينتج من مناطق شاذة عند حدوث أخطاء متبقية أثناء تشكيل وبناء المادة الوراثية وخاصة التركيب الثانوي لها، ومن ثم تتكون تلك المناطق الشاذة فيها، لذلك تقوم بعض الإنزيمات وتتعرف علي المناطق الشاذة وتقوم بتصحيحها، كي لا تبقي أخطاء في الجينوم بأكمله شكل (٨٢).

إستنتج العالم روبرت فينبرج Weinberg أنه مع كل ثانية تنقسم ٤ ملايين خلية في جسم الإنسان، في تلك الأثناء يتم مع الإنقسام نسخ ال«دي إن إيه» خاصتها، ومن ثم فإذا عاش الإنسان فترة زمنية طويلة، فلا بد ونتيجة للأخطاء التي تصاحب عملية النسخ أن يصاب الإنسان بالسرطان. لكن ولحسن الحظ فإن الأخطاء الجينية أمراً ضرورياً، ولا مفر منه من أجل التطور عن طريق التنوع والإنتقاء العشوائيين، لكن وكما يخشي العلماء أن تكون المقايضة هنا ألا تتجاوز الطفرات العتبة threshold التي فوقها قد يحدث السرطان.




شكل (٨٢) يبين موضع طفرة في دي إن إيه

إذا حدثت الأخطاء في الكروماتين الحقيقي Euchromatin (الـوظيفي الـذي يحتوي عـلي الجينـات) -يوجـد كرومـاتين آخـر يسـمي «الكرومـاتين التركيبـي heterochromatin » وهو يوجد في امـاكن السـنتروميرات والتيلـوميرات-أي في مناطق الإكسونات (المناطق التي تشفر للبروتينات فعلياً)، حيث يوجد تأثير لهذه الأخطاء، أما إذا حدثت الأخطاء في مناطق الإنترونات، فـلا تـأثير حيـث يحـدث تشذيب-إزالة تلك المناطق الغير مشفرة-من الحمض النووي mRNA .

بفعل الحرارة والظروف البيئية، ونتيجة للتصادم العادي والـذي يحـدث بـين جزيئات «دي إن إيه»، فإنه يومياً يحدث تلف-تحطم-فيما يقرب من خمسة آلاف قاعدة موجودة في«دي إن إيه»، لكن وبفضل الله علي الإنسان، يتم إستبدال ما يتلف بإستمرار عن طريق أليات الإصلاح بالخلية، والتـي تعمـل دون توقـف، إذ يقـدر العلماء أنه لولا وجود آليات الإصلاح تلك، لنـتج عـن ذلـك أخطـاء في الرسـائل والشفرات الوراثية والتي تترجم لبروتينـات تلـزم الخليـة، والقـراءة التصـحيحية proofreadingللنص النسوخ حديثاً هي حالة تخص فقط اعمال الإصـلاح التـي تتم بصورة طبيعية في الخلية. كما ان الدور الذي تقوم به القـراءة التصـحيحية هـو المسئول الأساسي عن الدقة في كيفية إختزان«دي إن إيه» للمعلومات الوراثية.

## الطفرات وتمايز الخلايا الجنينية :

إكتشفت لأول مرة العديـد مـن الجينـات المحفـزة للنمـاء في ذبابـة الفاكهـة، وعندما تتعرض تلك الجينات للتطفر أو التدمير، ينتج عنها حـدوث تشـوهات في نتـاج الذبابـة. ويمكـن للطفـرات التـي تصـيب جينـاً محـدد ويسـمي «القنفـذ hedgehog» أن يتسبب في تشوهات في الهُلب علي صورة نمـو غيـر طبيعـي عـلي جوانب اليرقات السفلية، بينما تدمير أو حدوث طفرة في جين القنفذ البشري ينجم عنه ظهور الشعر من الجريبات follicles. توجد نسـخة أخـري مـن جـين القنفـذ تسمي «جين القنفذ سونيك hedgehog sonic » وهذا الجين هـو الـذي يسـاعد علي إنشاء التناظر بين اليسار واليمين في جسم ودماغ الجنـين، كمـا يوجـه تنمـيط patterning الهيكـل العظمـي والجهـاز العصـبي، بالإضـافة إلي ربـط العظـام بالعضلات وكسوتها.

يمكن للطفرات أن تعطل-تكبت-عمل جين القنفذ سونيك مما سوف يـؤدي إلي حـدوث تشـوهات في الجنـين البشـري تسـمي «إنـدماج مقـدم الـدماغ holoprosencephaly». في خمسينيات القـرن العشـرين إكتشـف عـالم مـن وزارة

الزراعة الأمريكية السبب الذي كان يجعل الأغنام التي كانت ترعي الكلأ في جبال أيداهو ومن ثم تلد حملاناً مشوهة. أوضح هذا العالم أن تلك الاغنام كانت تتناول نبات يسمي الخربق الكاليفورني Veratrum californicum وهو نوع من الزنبق، وأكدت التجارب بعد ذلك أن الأغنام الحوامل التي تأكل من هذا النبات، تلد طفرات أو مسوخاً صقلوبية cyclopean mutants، بعد ذلك تم عزل المادة الكيميائية المسببة للتطفر وسميت سيكلوبامين cyclopamine . إكتشف علماء البيولوجيا بعد ذلك أن مادة السيكلوبامين تلك تحدث طفرات ومن ثم تشوه الاجنة حيث تعمل علي تعطيل الإشارات الواردة من جين القنفذ سونيك.

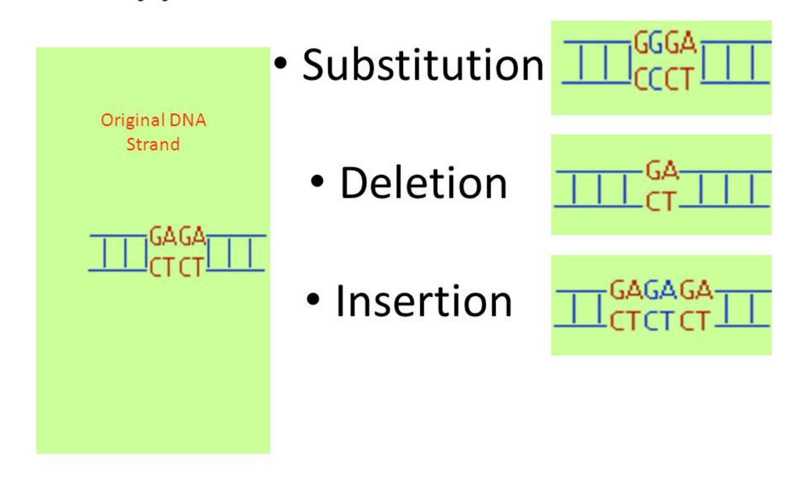
## دور الطفرات في التنوع الجيني:

تمثل الطفرات الأدوات أو المواد الأولية للتنوع الجيني، والذي قد يتمثل في تنوع الأجناس البشرية، كما يبرهن العلماء علي دورها الهام في تطور الكائنات الحية بصفة عامة، قد يكون للطفرات تأثيرات متنوعة منها النافع والضار والمحايد، في حالة حدوث الطفرات الضارة والتي ينتج عنها بروتينات بفعل الجينات التي تضررت منها فيتم تنقيتها وتصفيتها عن طريق الإنتخاب الطبيعي، وهي أحدي آليات التطور، أما الطفرات المحايدة فقد يحدث وأن تتراكم وتصبح شائعة بصورة من التطور أخري تسمي «الإنحراف الوراثي». هذا وقد لا يكون للتغيرات الناجمة عن الطفرات أية تاثير، أو قد تحدث تغيير في النواتج الجينية أو النسل، أو قد تعوق الجين عن القيام بوظيفته.

## أنواع الطفرات:

نوعين من الطفرات، بعض تلك الطفرات تكون وراثية بمعني أن الشخص يرثها من أحد أبويه، أو منهما معاً، وتوجد الطفرات بالضرورة في«دي إن إيه» في كافة خلايا الشخص. النوع الثاني من الطفرات هي طفرة مكتسبة، وتحدث نتيجة لحدوث

أخطاء في نسخ«دي إن إيه» كما سبق وذكرنا، وتنشأ بمرور الزمن بسبب أسلوب حياة الشخص، والتعرض للسموم، أو العدوي وغيرها من المسببات. تحدث الطفرات لكن تقوم أنظمة التصحيح بالخلية بإصلاح الطفرات قبل أن تنتقل أو ترثها الخلية الإبنة، وفي بعض الحالات لا يحدث ذلك، فأحياناً لا تنجح محاولات الإصلاح في«دي إن إيه» أو حتي لو حدث إصلاح فيكون بصورة غير كافية أو جيدة، ومع التقدم في العمر، تتراكم تلك الأخطاء، ومن ثم يمكن أن تظهر المشكلات المرضية المزمنة نتيجة الطفرات والمرتبطة بالتقدم في العمر شكل (٨٣).




**شكل (٨٣) يبين أنواع الطفرات الجينية**

## أنواع الطفرات من حيث تأثيرها الوظيفي:

تنقسم الطفرات من حيث تأثيرها علي وظيفة الجينات في«دي إن إيه» إلي:

١-طفرات إكساب الوظيفة: وهي تؤثر علي وتغير النواتج الجينية بحيث

تكسبها وظائف جديدة أو شاذة، وهي عادة ما ترتبط بأنماط ظاهرية سائدة.

٢-طفرات سالبة سائدة: بحيث تعمل النواتج الجينية الناتجة من آثرها علي تضاد للأليلات البرية النمط، وهي عادة ما تضيف وظائف جزيئية معدلة وغالباً ما تكون غير نشطة.

٣-الطفرات المميتة: وتؤدي لموت الكائن الحي الذي تحدث فيها تلك الطفرة.

٤-الطفرات المتراجعة: وهي طفرات تستعيد التتابعات الأصلية، ومن ثم النمط الظاهري شكل (٨٤).

|  | No mutation | Point mutations |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  | Silent | Nonsense | Missense |  |
|  |  |  |  | conservative | non-conservative |
| DNA level | TTC | TTT | ATC | TCC | TGC |
| mRNA level | AAG | AAA | UAG | AGG | ACG |
| protein level | Lys | Lys | STOP | Arg | Thr |

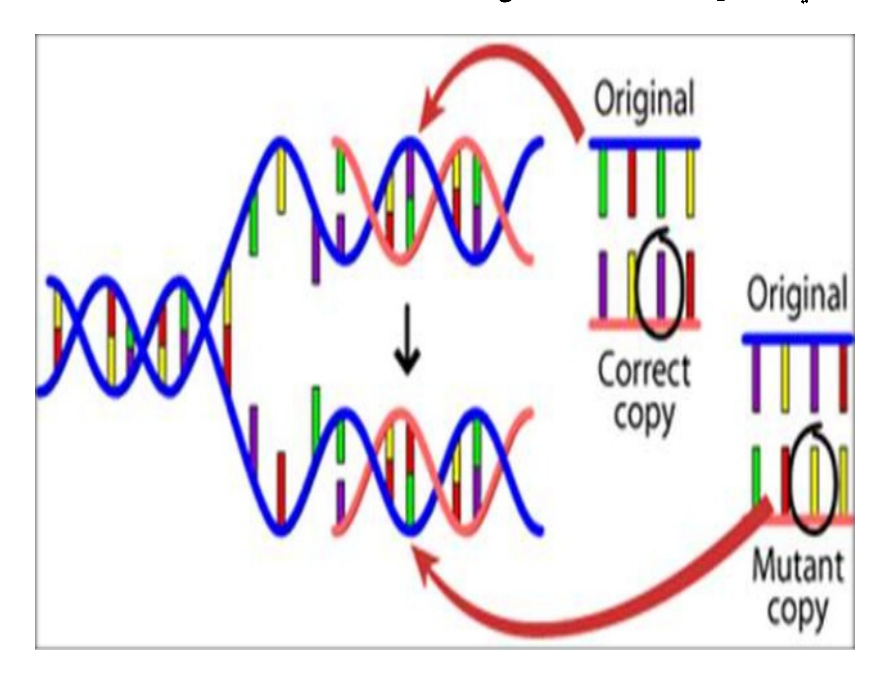
شكل (٨٤) يبين مواضع الطفرات ونوعها

**أما أنواع الطفرات حسب تأثيرها علي الصلاحية فتنقسم إلي الأنواع التالية:**

١-الطفرة الضارة: وهي طفرة تؤثر سلباً علي النمط الظاهري، بما يقلل من صلاحية الكائن الحي

٢-الطفرة النافعة: وهي طفرة تقوي من صلاحية الكائن الحي وتدعم صفاته المرغوبة، ومن ثم تؤثر إيجابياً علي النمط الظاهري للكائن.

٣-الطفرة المحايدة: وهي طفرة لا يترتب عليها تأثير ضار أو نافع، وهي تحدث في الكائن بمعدل ثابت شكل (٨٥).




**شكل (٨٥) يبين إعادة وتصحيح الطفرة**

## طفرة في جين تسبب الغباء:

طفرة في جين NAA15 إكتشفها فريق بحثي دولي يقودهم معمل Cold Spring Harbor Lab. (CSHL)، تلك الطفرة تتوارثها العائلات وتخص متلازمة «أوجدين Ogden syndrome » وتسبب إعاقة في الفهم والإدراك، كما تسبب مرض التوحد وتأخر في النمو وكذلك شذوذ في خصائص الوجه وعيوب خلقية

في القلب. تلك الطفرة تعمل بـالتوازي والتنسـيق مـع طفـرة أخـري إكتشـفت في ٢٠١١ في جين NAA10 وترتبط بالكروموسوم إكس X chromosome وتسبب مشاكل صحية في الذكور فقط، بينما طفرة الجينNAA15 لا تحدث في كروموسوم إكس، لذا فهي تصيب الذكور والإناث. تعمل طفرة جينNAA15 مع بروتين مـن اجل تحوير بعض البروتينات الخلوية ومن ثم تؤدي إلي إحداث المشاكل الصحية والتي منها إنعدام الفهم أو الغباء.

## طفرات غير جينية:

في دراسة جديدة قام بإجرائها بـاحثون مـن مهـد «ويلكـوم سـانجر» ونشـرت نتائجها في مجلة «نيتشر Nature» ٢١ مارس ٢٠١٨، تناولت التغييرات الغيرجينية والمسببة للإضطرابات العصبية والناتجة عن طفرات في مكان بعيداً عن الجينات، مما ينتج عنها إضطرابات بالجهاز العصبي المركزي، بما يعتبره العلمـاء أن ذلـك الإكتشاف سوف يساعد في تفسير الإضطرابات العصبية التي تصـيب الأطفـال ولم يتم تشخيصها أو معرفة السبب فيها. نظراً لندرة تلك الإضطرابات العصـبية التـي تصيب الأطفال، قامت دراسـة ٢٠١٠ تناولـت تلـك الإضـطرايات والتـي أطلـق عليها Deciphering Developmental Disorders (DDD)، وذلـك مـن اجـل معرفة تلك الأمراض المجهولة من خلال الجينوم. حتي الآن ومن إجمـالي مـا يقـرب من ١٣ ألف حالة، تم تشخيص فقط ثلث هذا العدد، أما باقي الثلثين من الحـالات لم يتم تشخيصم بعد، ولا توجد إجابة عن السبب في الإضطرابات التي العصبية تصـيب هؤلاء الأطفال من العائلات المختلفة، والذين يتأخرون في التعلم والكـلام (اللغـة). في تلك الدراسة، ركز ومسح الباحثون علي الجينات التي تشفر للبروتينات والأخري التي لا تشفر في الحالات المرضية، وإكتشف فريق البحث وجود طفرات غير جينيـة في العناصر المنظمة والتي تتحكم في فتح او غلق عمل الجينات، بما ينـتج عـن تلـك الطفرات ما يحث من إضطرابات عصبية. ويقـول البـاحثون أن تلـك العناصـر التـي

حدث فيها الطفرات كانت محفوظة وثابتة خلال مراحل التطور في الثدييات، بما يفترض أن لها دور هام وحساس في تطور المبكر في المخ. ومن أجل فهم الآلية التي تقوم فيها الطفرات في العناصر المنظمة بإحداث الإضطرابات العصبية، قام الباحثون بربطها بالجينات الهدف، وكما تسلك الجينات، عملت العناصر المنظمة علي التعبيرات الخاصة بها بعيداً عن الجينوم، بما يؤكد أن مكانها يقع بعيداً عن الجينوم، وهي السبب فيما يحث للأطفال من إضطرابات عصبية.

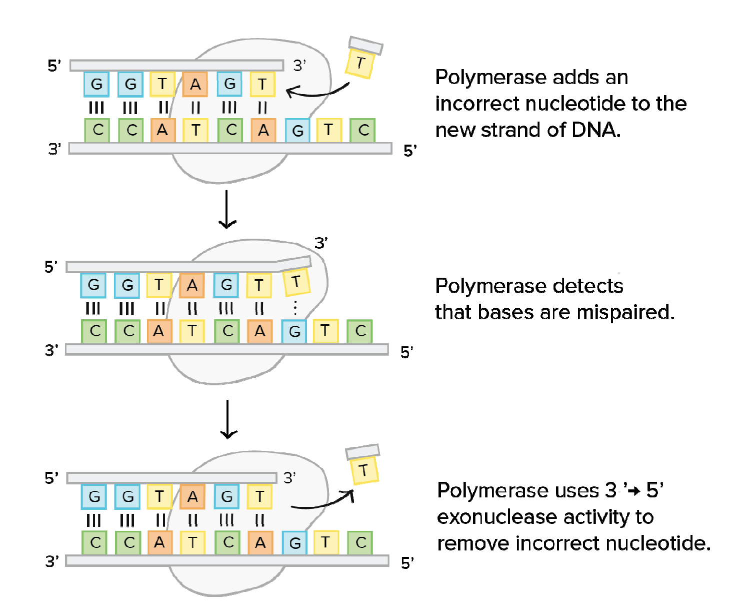
## تفسير جديد للطفرات:

فرانسيس كولينز المشرف علي مشروع الجينوم البشري يقول يبدو أن الطفرات تحدث في كل فرد من البشر بمعدل طفرة في كل ١٠٠ مليون زوج من القواعد خلال الجيل الواحد، ولما كانت كل خلية في جسم الإنسان تحتوي نحو ثلاثة بلايين (مليارات) من أزواج القواعد (قاعدة من الأم والأخري من الأب) الأمر الذي يجعل كل إنسان يحدث أثناء حياته نحو ٦٠ طفرة لم توجد في كلا الأبوين.

في دراسة جديدة نشرت في مجلة «نيتشر Nature » في الواحد من فبراير ٢٠١٨، ناقش تلك الدراسة كيفية حدوث أخطاء طبيعية تتمثل في الإرتباط الخطأ بين القواعد النيتروجينية وهما الأدنين A والجوانين G في شريطي «دي إن إيه DNA » الموجود في الإنسان. هذا الإرتباط الخطأ يؤدي إلي تغيير في شكل الخيط الحلزون ودجة تكونها، والذي يكون في وضع يضعف فيه مقاومة الجسم علي أن يتجنب حدوث الطفرات الوراثية. في هذا البحث، أوضح الباحثون من جامعة ولاية أوهايو أنه طالما كانت الروابط بين القواعد النيتروجينية في النيوكليوتيدات هي روابط هيدروجينية -ضعيفة- وهذا هو ما يجعل من السهولة فك الروابط وحدوث أخطاء عند نسخ«دي إن إيه DNA » هذا واوضح الباحثون أيضاً دور إنزيمات الإصلاح علي تصحيح أخطاء النسخ والتي تحدث بصورة طبيعية أو في بعض الحالات بسبب بعض العوامل الخارجية المحفزة للطفرات والتي يتعرض لها الجسم.

من المعلومات المعروفة أنه دائماً يحدث ارتباط بين قاعدة الأدنين A مع الثيامين T، والسيتوزين Cمع الجوانين G، أي A-T وC-G والتي تكون تتابعات في أي حمض نووي «دي إن إيه DNA » للكائنات الحية في العموم. في بعض الظروف، علي سبيل المثال إذا حدث وإرتبطت بالخطأ قاعدة الجوانين مع السيتوزين، يسمي هذا بالطفرة. أكثر الطفرات المفردة حدوثاً في الحقيقة في«دي إن إيه DNA » الإنسان هي الطفرة التي تتمثل في إرتباط G-T ، حيث تحدث مرة كل ١٠.٠٠٠-١٠٠.٠٠٠ قاعدة مزدوجة، لكنها ولحسن الحظ لا تؤثر في وظيفة«دي إن إيه DNA » أو تؤدي إلي تغييرات في شيء خاصة حيث أن هذه نسبة الخطأ تلك تعتبر ضئيلة بالمقارنة بما يحتويه جينوم الإنسان يحتوي ثلاثة بلايين قاعدة مزدوجة.

يسعي العلماء للتعرف علي آلية أو كيفية حدوث تلك الطفرات، وذلك من أجل فهم جيد للعديد من الأمراض الوراثية، والتي من أخطرها مرض السرطان، والذي يتسبب عن طفرات بالجينات كما سبق وذكرنا. من أجل تفسير الأسباب المحفزة لحدوث الطفرات، قام فريق من الباحثين في جامعة ديوك يرأسهم البيوكيميائي هاشم محمد الهاشمي، حيث إستخدموا أحد أنواع الرنين المغناطيسي النووي لتصوير أماكن وشكل الطفرات بالجينوم في «دي إن إيه DNA » العاري naked . من خلال دراسة وفهم الظروف الخاصة البيئية وغيرها والتي تسبب الإجهاد، تلك العوامل هي التي ينتج عنها أخطاء في إرتباط القواعد بالحمض النووي«دي إن إيه DNA »، من أجل ذلك إستطاع «زاهورانيك» طالب الدكتوراة من فريق الهاشمي بإستخدام إنزيم البوليميراز الذي يبلمر ويبني«دي إن إيه DNA »وذلك للغرز الخطأ للقاعدتين G-T والذي قام بربطها صناعياً في شريط«دي إن إيه DNA » ثم إستطاع إيقاف التفاعل الكيميائي علي فترات مختلفة، ثم حلل نتيجة ذلك في جزيء«دي إن إيه DNA » وقياس كفاءة إنزيم البوليمراز في ربط القواعد تلك شكل (٨٦).




**شكل (٨٦) يبين مواضع التكسير في دي إن إيه وإعادة تصحيحها**

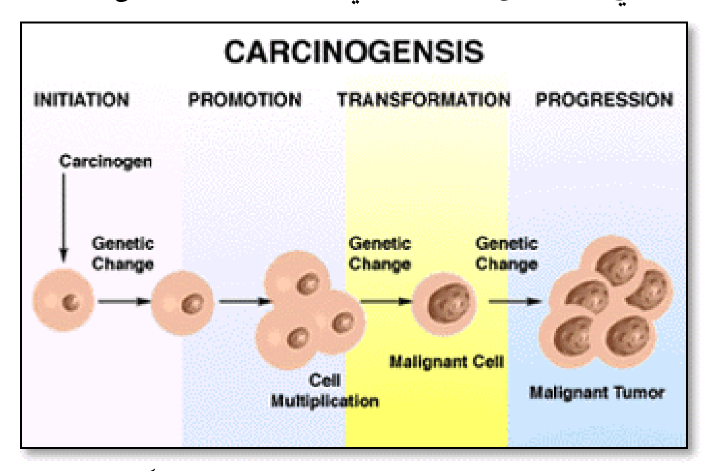
إستطاع فريق البحث في تلك الدراسة من تحديد إزدواج القاعدة G مع T ، لكن هذا الإرتباط عمل علي تشويه صورة وشكل الحلزون في«دي إن إيه DNA »، لكن في خلال جزء من الثانية تعيد القواعد ترتيب وتنظيم الروابط الكيميائية، مما يعرضها لحدوث مثل الإنفجار لتعود وترتب نفسها بالصورة الطبيعية من إزدواج القواعد، وهذا يجعل إنزيم البوليمراز من السرعة في العمل كما لو أنه قد « حدثت له شيطنة»، بما يمثل كما لو أنها حفلة تنكرية بحيث يصعب خلالها تحديد تضاعف«دي إن إيه DNA » وكذلك متابعة عمل إنزيمات البلمرة، هذا وللعلم فإن بقاء الطفرات دون تصحيح، يعتبر هزيمة حقيقية، لأن الطفرة بذلك حققت قفزة أو خطوة في إنعكاس في أساسيات الفيزياء، حيث تزدوج القواعد بطريقة معينة معتمدة علي طريقة الإصطفاف للبروتونات والإلكترونات في الذرات. يحتاج إزدواج القواعد علي كمية من الطاقة و تكون سهلة وأكثر إتاحية في حالة الإزدواج الطبيعي والصحيح وهو A-T

وC-G، لذا فإن الإزدواج الخطأ بين G-T تعتبر قفزة علي حافز الطاقة هذا، من اجل مساعدة نفسها في إتمام هذا الإرتباط، لذلك يحث تغيير في الشكل العام لشريطي«دي إن إيه DNA » لكنها بالرغم من أنها كافية بدرجة معقولة، إلا أنها في الحقيقة تظل أقل كفاءة عن الإرتباط في حالة الإزدواج الطبيعي.

## المطفرات المُسرطنة ( المُسرطنات ) Carcinogens

إن ربط سبب السرطان بعامل واحد فقط تُعد رؤية مفرطة في التبسيط ، لأن السرطان في الحقيقة تشترك عوامل متعددة في حدوثه، وقد يكون لأحد تلك العوامل تأثير ودور كبير في ذلك. المُسَرطِنات هي أي مادة أو إشعاع تسبب-بصورة مباشرة-في حدوث السرطان، وذلك لما تحدثه من تحطيم الجينوم «الحامض النووي دي إن إيه »DNA أو خلل بالعمليات الأيضية بالخلايا، هذا إضافة إلي أنه ليس بالضرورة ان يكون تأثير المسرطنات السام لحظي، وإنما قد يكون متخفي أي خبيث insidious . وطبقاً لمنظمة الصحة العالمية WHO، تُعتبر المسرطنات مسئولة عن ٦٠-٩٠٪ من السرطانات التي تصيب الإنسان، قد تزيد المسرطنات من فرصة حدوث السرطان، عندما تعمل علي تغيير العمليات الحيوية أو تحطم الحامض النووي بالخلايا، ومن ثم تفقد تلك الخلايا قدرتها علي التحكم في عملية الإنقسام، فتظل تنقسم ميتوزياً بلا توقف مكونة السرطان والاورام، بمعني ان الخلايا لا تخضع لعملية انتحار الخلية أو الموت المبرمج apoptosis. المسرطنات قد تزيد من خطورة حدوث السرطان عن طريق ما تحدثه من إضطرابات في عمليات الأيض بالخلية، أو تحطيمها المباشر للحامض النووي، ومن ثم تتداخل مع العمليات البيولوجية بها، فتدخل الخلايا في الإنقسامات المتوالية، مكونة بالنهاية أورام سرطانية (إنظر شكل٧٤)، والتحطيم الشديد للحامض النووي DNA، عادة يؤدي إلي عملية موت مبرمج للخلية apoptosis، لكن فشل الخلية في عدم تمكنها من موت مبرمج، لذا لا يمكنها

بذلك من ان تحمي نفسها من ان تتحول إلي خلية سرطانية شكل (٨٧).




شكل (٨٧) يبين تأثير الطفرات علي إنقسام الخلية المتوال مكوناً في النهاية ورم سرطاني

## الطفرات نتيجة لأنواع المواد المُسرطنة:

تنقسم المواد المسرطنة إلي ثلاثة أنواع أساسية هي:

**أولاً: المسرطنات الفيزيائية**: مثل الإشعاعات ذات الطاقة العالية، منها الأشعة فوق البنفسجية، وأشعة إكس، وأشعة جاما، تلك الإشاعات تعتبر مسرطنة، بشرط تعرض الجسم لكمية كافية، لأن الأشعة الفوق بنفسجية UVالموجودة بضوء الشمس، فإذا فرض وتعرض لها الجسم لفترة طويلة وفي وقت الظهيرة بالذات، فإنها تسبب سرطان الجلد، حيث تحدث الطفرات نتيجة للأشعة فوق البنفسجة لكون هذه الأشعة تسبب تحطيم في «دي إن إيه» عن طريق تكوينها لثنائيات الثيامين thyamine dimers والتي تخلق روابط بين قواعد البيريميدين. هذا وللعلم ان المواد والأطعمة التي تتعرض للإشعاع بالإلكترونات أو الموجات الكهرومغناطيسية كالميكروويف وأشعة إكس أو جاما لا تعتبر مسرطنة. العديد من المواد المُشِعة radioactive تعتبر مسرطنة، ويعود فعلها المسرطن لما تُصدره من إشعاع

radiation ، مثل أشعة جاما وجسيمات ألفا التي تصدر من بعض المواد المُشعة.

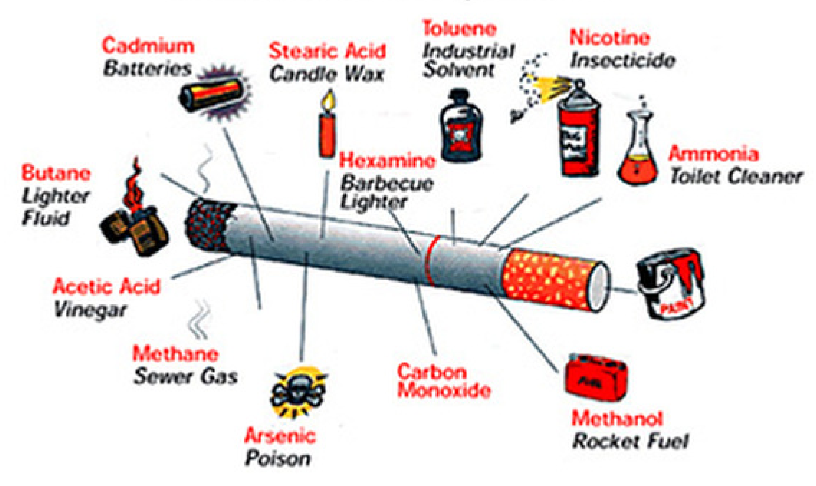
بعض الإشعاعات (الموجات-الكهرومغناطيسية electromagnetic) ليست كلها مسرطنة، فمنها الموجات ضعيفة الطاقة في الطيف الكهرومغناطيسي، ومنها موجات الراديو، الميكروويف، والموجات تحت الحمراء infrared، والضوء المرئي، حيث تنقصها الطاقة الكافية لكسر الروابط الكيميائية في الجزيئيات الهامة بالخلية.

## الرادار والطفرات :

في دراسة جديدة أجرتها جهات بحثية عديدة مجتمعة في ألمانيا ونشرت نتائجها في مجلة Scietinfic Reports في أكتوبر ٢٠١٨ تناولت تأثير إشعاع الرادار على ابناء وأحفاد (أنسال) الجنود الذين يعملون على أجهزة الرادار . قام فريق البحث بالكشف عن ترتيب القواعد Sequuence في جينومات أنسال ١٨ عائلة جنود يعملون على أجهزة الرادار ، ومقارنتها بآخرين لا يعملون على تلك الأجهزة . وأوضحت النتائج وجود أماكن طفرات عديدة جديدة MSDN ، تلك الأماكن تحدث بالقرب من بعضها في خيطي «دي إن إيه» من تأثير إشعاع الرادار ، وذلك بسبب تراكم تأثير إشعاع الرادار مما تسبب في حدوث الطفرات .

**ثانياً: المطفرات والمسرطنات الكيميائية:** مثل الملوثات البيئية من المواد الكيميائية كالزرنيخ والكادميوم والمبيدات الحشرية ودخان السجائر وعادم السيارات، تلك المواد الكيميائية التي تعمل علي تكوين طفرات في بعض الخلايا بجسم الإنسان، ومن ثم تؤدي إلي حدوث السرطان. بعض الديوكسينات dioxins والمواد الشبيهة بها، والتي تنتج من تسخين بعض المنتجات البلاستيكية، والبنزين، والكيبتون keptone، أيضاً تعتبر مادة الأكريلاميد والتي تتكون من قلي البطاطس بشدة وتحول لونها قريباً من اللون البني، هذا إضافة إلي المواد التي تدخل لجسم الإنسان عن طريق الإستنشاق مثل« غبارالأسبستوس inhaled

asbestos»، والنيكل، والدخان الناتج من المصانع ودخان السجائر وما تحتويه من هيدروكربونات مسرطنة (شكل ٨٨)، والتي تحتوي العديد من المواد المُسرطنة منها: البنزوبيرين، والنيتروزأمينات nitrosamines، والألدهيدات مثل الفورمالدهيد، والتي تعتبر من المخاطر الناتجة جراء التحنيط embalming، وتصنيع البلاستيكات، أيضاً كلوريد الفينيل vinyl chloride، التي يصنع منها بلاستيك «البولي فينيل كلورايد والمعروف بالبي في سي PVC» تعد هي الأخري من المسرطنات، أيضاً بعض مبيدات الآفات pesticides، والمبيدات الحشرية والبويات التي تستخدم في الطلاء وكذلك الورنيش لأنها تحتوي علي نسبة مرتفعة من الغازات العضوية الطيارة التي تسمي VOCs ، هذا إضافة إلي بعض الأصباغ dyes، والبيئة الشديدة التلوث.




شكل (٨٨) المكونات المسرطنة في السيجارة

## الطفرات والتدخين والسرطان:

**تناولت دراسات عديدة علاقة التدخين بالسرطان، ومن اهم واحدث تلك الدراسات ما يلي:**

**١-الخريطة جينية لتأثير التدخين في الحمض النووي DNA:**

كشف باحثون ولأول مرة عن طريقة جديدة لخرطنة-عمل خريطة جينية mapping-للأجزاء التي تم تحطيمها علي الجينوم DNA، من تأثير دخان السجائر، ذلك الكشف جاء من معمل الحائز علي جائزة نوبل «عزيز سانكار Aziz Sancar» قام هو وفريق بحثه، نشرت نتائجه في مجلة National Academy of Science في يونيو ٢٠١٧، وفيه قموا بإبتكار طريقة جديدة لخرطنة أماكن علي الجينوم، والتي سوف تخضع للإصلاح بعد التحطيم الشائع في DNA، وبعد ذلك قاموا بإستخدام احد التقنيات لوضع خريطة فيها كل ما حدث من تلف في DNA، جراء أخطر مادة مسرطنة علي وجه الأرض موجودة في دخان السجائر

وهي benzo [α] pyrene، هذا وسوف تساعد تلك الخريطة الجينية العلماء في فهم أفضل عن كيفية ونشأة السرطان عند المدخنين، هذا إضافة إلي تفسير سبب مقاومة البعض أو حساسية البعض الآخر لهذا السرطان الناتج من تدخين السجائر، ومن ثم دراسة كيفية الوقاية من حدوث السرطان. لذلك ذكر الباحثون من خلال تلك الدراسة عن محتويات السجائر من مواد خطيرة من ضمنها أكثر مادة كيميائية مسرطنة علي وجه الأرض، كما يلي:

بنزو ألفا بيرين «benzo [α] pyrene «BaPوهي من ضمن مجموعة الهيدروكربونات البسيطة والصعبة التأثير، وهي عبارة عن هيدروكربونات عديدة الحلقات الأروماتية والتي تتكون وتشغل حيز في الفضاء الخارجي، تلك المادة هي علي قمة المسرطنات علي وجه الأرض، بما تمثله من خطورة شديدة علي البيئة

وعلي الصحة العامة، وحيث انها نواتج حرق مركبات عضوية، مثل نباتات الدخان، ومحروقات يومياً في الغابات، ومحركات الديزل وحرق الخردة، وغيرها، والتي تضيف المزيد من مادة BaP في الهواء الذي نعيش فيه وكذلك في الطعام الذي ناكله، لكن السجائر لها النصيب الأكبر فيما يصل للإنسان منها (شكل ٨٩).

الطريقة الجديدة التي إكتشفها سانكار Sancar للتعرف علي أماكن بالجينوم حاولت الخلية في تلك الأماكن بالإصلاح لما تم تدميره جراء حدوث الطفرات فيها من تأثير التدخين، ومن اجل ذلك حصل Sancar علي نوبل في الكيمياء عام ٢٠١٥، لدراساته عن الإصلاح الكيموحيوي الذي يحدث في الخلية بالجينوم DNA، وبما أن عملية الإصلاح تلك تتم في أحد خيطي DNA، فإنه وخلال عملية الإصلاح تلك فإن الاجزاء التالفة من أحد الخيطين سوف تطفو حرة، كي تحطمه-إنزيمياً-ما نتج من حطام أثناء العمليات الحيوية بالخلية، ومن ثم تمثل تلك الاجزاء الطافية من خيط DNA والمحطمة مادة صلبة وذهبية للعلماء الذين يهدفون لعمل خريطة لكل حطام الجينوم، حيث أنه ومن الممكن جمع كل تلك الأجزاء الناتجة، ومن ثم دراسة وعمل تتابع جيني لها، وبعد ذلك يتم تجميع كل تلك التتابعات كما لوأنها اجزاء من أحجية-ألغاز- puzzel، وذلك لخلق خريطة للجينوم، وفي النهاية يكمل العلماء الأماكن التي بدأ منها حدوث اول عمليات الإصلاح لما حدث من تحطيم في DNA، تلك الخريطة سوف تخبرنا عن كمية السموم التي تتطلب كي تحدث عمليات الإصلاح لما قد تلف من DNA، وكذلك سوف توضح الاماكن التي حدث فيها إصلاح بنجاح، ومن ثم لا تتوارث. في تلك الدراسة، اوضح Sancar وزملاءه عن تاثير مادة BPDE في إحداث تلف في DNA، والتي تكون في صورة طفرات يعطي اماكن علي الجينوم حساسة تسمي «البقع الساخنة hot spots» والتي تمثل خطورة شديدة علي

الصحة، تلك الخطورة تاتي أيضاً من بعض الملوثات البيئية، وملوثات سموم فطرية، مثل الأفلاتوكسن الذي يقوم بتحطيم DNA مسبباً سرطان خاصة بالكبد في البلدان النامية.

الأمر العادي أنه وعند دخول الهيدروكربونات السامة إلي جسم الإنسان، من خلال التنفس، أو الطعام، تقوم إنزيمات موجودة بأجسامنا في الدم، بتحطيم تلك الهيدروكربونات وتحولها إلي جزيئات أصغر تكون آمنة علي الإنسان وغير ضارة، وهذا ما يحدث مع BaP، لكن عند تكسيرBaP تنتج مادة أو مركب إضافي يسمي benzo [α] pyrene diol epoxide (BPDE)، والتي تتحول لتصبح أسوأ واخطر من BaP نفسها، تتفاعلBPDE مع DNA مكونة رابطة قوية علي القاعدة النيتروجينية الجوانين G guanine ، والنتيجة هي أن تلك الرابطة تجعل الجين غير قادرعلي تكوين البروتينات الصحيحة التي كان يشفر لها في الوضع والظروف العادية، وبذلك يكون DNA غير قادر علي التضاعف عند إنقسام الخلية، ومن ثم حدوث الطفرات الدائمة في خلايا الرئةوالتي تحول الخلايا إلي سرطانية والذي يتبعه مرض سرطان الرئة.

**٢-تدخين السجائر وبداية طفرات وسرطان خلايا الرئة:**

علماء من مركز جون هوبكنز كيميل للسرطان في بالتيمور قاموا بإجراء بحث جديد كشفوا فيه عن ان التعرض لدخان السجائر سواء عن طريق التدخين أو من خلال التعرض لدخان السجائر (التدخين السلبي) يعمل علي تغيير مسلك خلايا الرئة فيجعلها أكثر إستجابة للتغييرات الجينية أو ما يسمي بالوراثة المكتسبة epigenetic والتي تدفع في إتجاه حدوث السرطان، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة خلية السرطان Cancer Cell في ١٢ سبتمبر ٢٠١٧.

المعروف أن سرطان الرئة منتشر في العالم كله وقد سجل ١.٨ مليون مصاب

بسرطان الرئة من إجمالي ١٤.١ مليون حالة سرطان في العالم في العام ٢٠١٢، وكـان التدخين هو الذي أدي أو السبب في ٨٥٪ من المصابون بسـرطان الرئـة. تناولـت تلك الدراسة الجديدة مـا يحدثـه التـدخين مـن تـأثير عـلي الصـفات الوراثيـة أو التغييرات الوراثية المكتسبة جراء التأثير البيئي ومنها التدخين، وبعيدة عن ما هـو مكتوب في جينوم خلايا الرئة طبيعياً ومن ثم تتوارثها الأجيال، ذلك التأثير البيئـي قد يغير في سلوك الجينات، علي سبيل المثال، يمكن للتغييرات الوراثية المكتسـبة أن تغير في طبيعة الجينات في التي تتحكم في فتح عمـل أو غلـق الجـين، ومـن ثـم سوف يترتب عليه تغيير في البروتينات الموجودة وسـوف تتركـب منهـا الخلايـا، أحد تلك التغييرات الجينية تسمي الميثلـة methylation وهـي إضـافة مجموعـة ميثيل صغيرة تدفع الجين للبدء في العمل في شفرة DNA، وتلك العملية ينتج عنهـا إيقاف-صامت أو إسكات silencing-عمل ونشاط الجين.

في تلك الدراسة أوضح الباحثون مدي تأثير تدخين السجائر والإجهاد stress علي خلايا الرئة المنزرعة، وكذلك التغييرات الجينيـة عـلي الخلايـا بتـأثير دخـان السجائر والتي ترتبط وتتسبب في تكوين الأورام السرطانية بخلايا الرئة. إكتشـف فريق البحث تعرض الخلايا لحدوث تدمير فيDNA في الخلايـا مقارنـة بالخلايـا التي لم تتعرض لدخان السجائر وذلك بعد ١٠ أيام من التعرض للدخان، وقد فسر الباحثون سبب ذلك، أنه إستجابة الخلايا للأكسجين النشط الموجود في الشـقائق الحرة free radicles التي تنتج عن دخان السجائر، هذا الاكسجين يقوم بأكسـدة وتحطيم جزيء DNA، هذا وأضاف الباحثون أنـه مـع إسـتمرار تعـرض الخلايـا لدخان السجائر فترة أكبـر (٣ أشـهر) أدي ذلـك إلي زيـادة أو إرتفـاع في هورمـون يسمي EZH2 هذا الهورمون يعمل علي صمت او إيقاف عمل الجينات، لـذا فـإن تعرض الخلايا لأكثر من ثلاثة أشهر، ينقص أو ينخفض مسـتوي هـذا الهورمـون بالتوازي مع الزيادة (مرتين-ثلاثة) في إنزيم DNMT1 وهو إنزيم يحافظ علي ميثلة

DNA في العديد من الجينات، والتـي تعـرف بأنهـا تقـوم بإيقـاف أو تثـبط تكـوين الأورام وهي في صورتها الطبيعية، ويعمل إنزيمDNMT1 علي الحفـاظ عـلي ميثلـة DNA وذلك في مكان بدء عمل تلك الجينات، ومن ثم يتعطل أو ينقص دورهـا في منع التحكم في إنقسام ونمو الخلايا.

أوضح الباحثون أيضاً خلال تلك الدراسة، أنه في الفترة من ٣-٦ أشـهر التـي تتعرض فيها الخلايا لدخان السجائر ينقص بشكل كبير مستويات كل مـن EZH2 وDNMT1 لكن يظل تأثيرهما في الحفاظ عـلي ميثلـة DNA موجـودة، حتـي بعـد ١٠-١٥ أشهر، هذا وقد وجد الباحثون ما يؤكـد عـلي حـدوث تراجـع في التعبيـر الجيني في مئات الجينـات، والتـي منهـا جـين BMP3. SFRP2 and GATA4، وتلك الجينات هي مفاتيح عمل تثبيط جينات الأورام، كمـا سـجلت النتـائج أيضـاً زيادة ملحوظة (خمس مرات أو أكثر) في نشاط الإشارات التي تـرتبط بطفـرات جـين يسبب السرطان وهو KRAS، هذا الجين يرتبط بالسرطان المتعلق بالمـدخنين، كمـا لاحظ الباحثون عدم وجود طفرات أو تغييرات جينية في جينKRAS أو في الجينـات المثبطة للسرطان والتي تعتمد علي الفترة التي تتعرض لها الخلايا لـدخان السـجائر، بما يفترض أن فترة التعرض للدخان تؤثر في حدوث السرطان في الخلايا، تلك الفترة حددها البـاحثون وهـي ١٥ شـهر مـن التعـرض لـدخان السـجائر، لـذلك يضـيف الباحثون أن العقاقير التي تسبب الميثلة methylation drugs، تساعد في الإقـلال من مخاطر سرطان الرئة في الأفراد الأكثر عرضة لمخاطر سرطان الرئة.

يوجد تبادل أو تداخل بين ميثلـة «دي إن إيـه» وتعـديل أو تحـوير الهيسـتون، حيث أن الإثنين يـؤثران في الكرومـاتين وكـذلك في التعبيـر الجينـي، عـلي سـبيل المثال، تؤدي ميثلة السيتوزين إلي تكوين ٥-ميثيـل سـيتوزين، وهـو مركـب هـام يعمل علي تثبيط الكروموسومات، بمستوي مرتفع خاصـة في الفقاريـات عمومـاً،

بما يقترب من ١٪ في الفقاريات تحتوي٥-ميثيل سيتوزين، بما يمكنها من حذف للأمين deaminate كي تنفصل عن قاعدة الثيامين، ومن ثم يسهل أو تخضع لحدوث طفرات.

## السجائر الإلكترونية والطفرات المؤدية لسرطان المثانة:

السيجارة الإلكترونية لا تحتوي علي التبغ الذي تحتويه السيجارة العدية، لكنها تشبه السيجارة العادية في إحتوائها علي نيكوتين سائل بتركيزات مختلفة، وهي عبارة عن قطعة فولاذ علي صورة السيجارة العادية، وبها بطارية يمكن شحنها، تلك البطارية تقوم بتسخين النيكوتين السائل والمخلوط ببعض المواد الكيميائية والعطرية، هذا ولا يصدر عن السيجارة الإلكترونية دخان، لكن البخار الناتج عن تسخين النيكوتين يتم إستنشاقه وتخزينه بالرئتين. وقد حذرت منظمة الصحة العالمية من مخاطر السيجارة الإلكترونية وذلك لأن السائل به مواد كيميائية سامة وخطيرة علي صحة الإنسان، هذا بالإضافة إلي أنه عند تداول السيجارة الإلكترونية بين العديد من المستخدمين، فإنها تكون فرصة لإنتقال الفيروسات والميكروبات الممرضة الأخري.

في بحث نشر في مجلة BST، في ٧ يوليو ٢٠١٧، أكتشف فيه باحثون من مستشفي جامعة ليونز University Hospital of Lyon.s Oncology Insitute، طريقة بسيطة لإختبار سرطان المثانة، والذي يمكن من خلالها التنبؤ بعودة المرض في ٨٠٪ من المرضي. فقد طور الباحثون آلة والتي يتم من خلالها قياس مستويات بروتين خطأ في بول الإنسان يسمي TERT، حيث يسجل مرضي سرطان المثانة من الناس مستويات من هذا البروتين في بولهم، ومن ثم فإن تحديد هذا البروتين قبل إستشراء المرض، سوف يساعد في العلاج المبكر للسرطان. ومن المعروف-حسب الإحصائيات الرسمية-أن سرطان المثانة، يمثل سابع أكثر أمراض السرطان إنتشارا وشيوعاً في إنجلترا، حيث أن بها أكثر من عشرة

آلاف حالة سرطان مثانة جديدة يتم تشخيصهم كل عام.

نظراً للإقبال الكبير علي تدخين السجائر الإلكترونية e-cigarette والذي يزداد بشكل كبير، حيث يضطر إلي إستخدامها مدمني النيكوتين لكي تساعدهم للتوقف عن عادة التدخين، لذا ومن خلال دراسة جديدة فقد حذر الباحثون مستخدمي السجائر الإلكترونية، من أنهم قد يضعون أنفسهم عرضة لمخاطر سرطان المثانة. ومن خلال فحص عينات بول ٩٢٪ من مستخدمي السجائر الإلكترونية، تبين وجود ٢-٥ مركبات ترتبط بسرطان المثانة، هذا ومن المعروف أن أكثر من ٩ مليون بالغ في الولايات المتحدة الأمريكية وحوالي ٣ مليون في إنجلترا يستخدمون السجائر الإلكترونية.

قام الباحثون بالكشف عن بروتين TERT في ٣٤٨ مريض سرطان مثانة، حيث إستنتجوا أن وجود بروتينTERT في عينات البول يتنبأ بدقة عن وجود سرطان المثانة في ٨٠٪ من الناس، هذا بالإضافة إلي أن هذه الطريقة تميز بشكل كبير وجيد بين سرطان المثانة وأمراض المسالك البولية الأخري، لذلك يأمل الباحثون في كيفية فهم دور بروتينTERT في حدوث سرطان المثانة، الأمر الذي يساعد في العلاج المبكر لهذا السرطان.

## تلوث الهواء يسبب الطفرات والسرطان:

في دراسة جديدة برعاية «معهد برشلونة للصحة العامة» والتي تناولت علاقة تلوث الهواء بمخاطر سرطان الكلي وسرطان المثانة، والتي جاءت نتائجها من خلال متابعة إستمرت ٢٢ عاماً لأكثر من ٦٠٠ ألف من الناس بالولايات المتحدة الأمريكية، وقد نشرت تلك الدراسة في مجلة Enviromental Health Prespectives، أول نوفمبر ٢٠١٧. من خلال نتائج تلك الدراسة تبين أن الجزيئات التي تتصاعد من عادم السيارات وهي ميكروسكوبية وحجمها PM

2.5، وم ثم تدخل إلي عمق الرئة، تلك الجزيئات تزيد من مخاطر حدوث سرطان الكلي والمثانة بنسبة ١٥٪. الجزيئات التي تأتي من2.5 PM ، يتم قياسها بالملليجرام في المتر المكعب ($ug/m^3$)، حيث وجد أن كل (أربعة وأربعة من عشرة ميكروجرام لكل متر مكعب) 4.4 ug/m3 تزيد من مخاطر الموت بسرطان الكلي بنسبة ١٤٪ وسرطان المثانة بنسبة ١٣٪. هذا ويتعرض الناس الذي يعيشون بالقرب من الطرق المذدحمة ويتعرضون لإستنشاق ثاني اكسيد النيتروجين والذي يأتي من حرق ديزل السيارات، هؤلاء الناس أكثر عرضة لمخاطر سرطان الأمعاء بنسبة ٦٪ من غيرهم، والمعروف ان ثاني أكسيد النيتروجين تنتج كميات كبيرة منه أثناء حرق وقود السيارات وبالأخص الديزل الذي هو احد مشتقات البترول، وعند تعرض الشخص لكمية منه تساوي ٦.٥ جزء في البليون، تزيد من فرصة حدوث الموت بسرطان الامعاء بنسبة ٦٪.

## غاز الرادون القاتل الصامت والمسبب للسرطان:

باحثون من كلية Cumming للطب في جامعة كالجاري Calgary في كندا، قاموا بدراسة تأثير غاز الرادون radonعلي DNA الخلايا، والمعروف أن غاز الرادون من المواد المشعة وغير مرئي وعديم اللون، وينتج من التحطيم – التكسير-الطبيعي لعنصر الراديوم radium والذي يحدث في التربة بشكل طبيعي، ومن ثم قد يتسرب إلي المباني من خلال ما يحدث فيها من تشققات، او ثقوب وفتحات أخري، بمعني أن تواجده ينحسر في الطبقة السفلي بالمباني، أي في أرضية المنازل والمدارس وأماكن العمل، سواء جديدة أو قديمة. قد يزيد مستوي الغاز عن الحد المسموح به كما حددت منظمة الصحة العالمية، مثلاً منزل واحد من كل ١٥ منزل في أمريكا قد يتجاوز مستوي الغاز فيها الحد المسموح به، كما يقدر الباحثون في تلك الدراسة بأن منزل واحد من كل اربعة منازل يزيد مستوي غاز الرادون بها عن الحد المسموح به، مما يعرض ساكنيه لخطر حدوث سرطان في

الرئة، حيث إرتبطت أول حالات سرطان الرئة بهذا الغاز في العام ١٩٧٠ بعدما تبين إصابة أعداد كبيرة من العاملين في مناجم اليورانيوم في بحيرة إليوت بكندا بسرطان الرئة بسبب التعرض لغاز الرادون، والذي يسبب تحطيم جزيء DNA في الخلايا مسبباً حدوث طفرات جينية، ومن ثم تدفع تلك الطفرات نحو السرطان.

## طفرات عديدة تكفي لبداية حدوث السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد Wellcome Trust Sanger Institute، رأس فريق البحث الدكتور بيتر كامبل، حيث تناولوا دراسة DNA في أكثر من ٧.٥٠٠ ورم سرطاني، عبر ٢٩ نوع سرطاني مختلف، جاءت نتائج تلك الدراسة موضحة أن عدد الطفرات في جيناتDNA التي تدفع لحدوث السرطان تختلف بشكل واضح بين السرطانات المختلفة، مثلاً تكفي طفرة واحدة لحدوث-نشأة-سرطان الغدة الدرقية أو سرطان الخصية، وأربع طفرات تكفي لحدوث سرطانات الكبد وسرطان الثدي، بينما يحتاج سرطانات القولون إلي عشرة طفرات لكي يحدث السرطان. المعروف وحسب ماذكره الباحثون ان الطفرات تؤدي إلي حدوث السرطان عن طريق الإنتخاب الطبيعي، كما هو الحال في تطور الأنواع الذي أوضحه « تشارلس دارون»، حيث ان الإنتخاب الطبيعي هو الدافع لحدوث الطفرات، بغرض مساعدة الخلايا علي النمو والإنقسام بشكل أفضل وأسهل.

فحص الباحثون ٧.٦٦٤ عينة ورم سرطاني خلال ٢٩ نوع سرطاني مختلف، وحدد الباحثون في كتالوج الجينات الموجودة في جميع السرطانات ( ٢٩ نوع) وقد كشف الباحثون عن ان الجينات الجديدة التي تم تعريفها والتي ترتبط بالسرطان، وأيضاً قاموا بتنقية -حذف الغير موجود أو الغير واضح-القوائم الخاصة والتي تحوي جينات السرطان، تبين للباحثين أن حوالي نصف الطفرات

المفتاح التي تدفع لحدوث السرطان، تتم في جينات غير سرطانية ولم تعرف من قبل، كما أن نصف الطفرات كانت معروفة من قبل، هذا وتبين أيضاً أنه ليس بالضرورة حدوث طفرة في عدد كبير من الجينات-مثلاً مئات-كي ينشأ السرطان، لكن أوضحت الدراسة، أنه يلزم عدد قليل من الطفرات في الجينات كي تتحول الخلية إلي سرطانية، ومن ثم يلزم دراسة موسعة لهذا الموضوع من اجل إكتشاف علاجات تستهدف طفرات محددة حتي نقطع الطريق علي حدوث السرطان، وقد إستخدمت في دراسات عديدة سابقة عقاقير لهذا الغرض منها الهيرسبتين herceptin، ومثبطات طفرة جين «براف Braf» والمعروف أنها تستخدم في مهاجمة طفرات محددة في الأورام السرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell في ٢٣ أكتوبر ٢٠١٧.

## الطقس والسرطان:

يعد العيش في طقس بارد احد الأسباب التي تجعل الشخص أكثر عرضة للإصابة بالسرطان، ذلك ما خلص إليه الدكتور كونستانتينوس فوكاريدس من كلية الطب في جامعة قبرص، حيث اوضح في دراسة قام بها لفحص حالات السرطان وعلاقتها بالطقس البارد، وقد تبين من خلال النتائج أن معدل حدوث السرطان كان الأكبر في أنيوتس Inuit's يليها إسكندنافيا، بينما كانت بريطانيا أكثر بمعدل مرتين من تايلاند، وأرجع السبب لفعل الجينات والتي تمهد لحدوث السرطان لأنها وعند درجة التجمد تساعد الخلايا ومنع موتها، كما ترتبط برودة الطقس بإرتفاع في حالات سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان الدم. كانت دراسة سابقة في ٢٠١٠ قد اوضحت أن الطقس البارد والطقس المتطرف، يعجل من حدوث سرطان البروستاتا عند الرجال، وأرجع الباحثون السبب في ذلك لغياب الشمس فترات طويلة، ومن ثم نقص فيتامين د، بينما في تلك الدراسة فإن الطقس المتطرف، بالإضافة إلي الإنتخاب الطبيعي الجيني يحدث طفرات جينية

بشكل كبير، وتجنباً لموت الخلايا وكذلك لإصلاح ما يتلف في DNA ، هذا ويؤكد تلك النتائج هو إرتفاع في حالات سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان الدم. في تلك الدراسة، قام الباحث بفحص معدل حدوث السرطان في ١٨٦ من المجتمعات البشرية، وقام بربطها بالطقس، حيث إستنتج حدوث إرتفاع في حالات سرطان المريء وسرطان الرئة في الإسكيمو السيبيريين Siberian Eskimos وزيادة في حالات سرطان الدم في مرتفعات أرومي Oromo في إثيوبيا، هذا وقد ربط بعض العلماء أسباب ذلك بكثرة أبخرة الديزل في تلك الأماكن، بدليل الزيادة التي حدثت في سرطان الرئة في تلك الاماكن التي يكثر فيها هذه الأبخرة، وقد نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Molecular Biology and Evolution في ٥ ديسمبر ٢٠١٧.

### الكادميوم وطفرات خلايا سرطان بطانة الرحم:

الكادميوم عنصر معدني سام، يحاكي عمل هرمون الإستروجين بالجسم، فيؤدي زيادة مستواه إلي الإسراع من نمو خلايا بطانة الرحم endometial، أو في الرحم نفسه مما يؤدي إلي حدوث السرطان في المرأة. في بحث جديد، قام بإجرائه باحثون من جامعة ميسوري في كولومبيا، ونشرت نتائجه في مجلة PLOS ONE، وذلك في أغسطس ٢٠١٧، يتناول تأثير عنصر الكالسيوم علي حدوث سرطان بطانة الرحم عند المرأة. المعروف أن سرطان بطانة الرحم يحدث في المرأة عندما تنمو خلايا بطانة الرحم بصورة سريعة دون تحكم، وهذا السرطان يمثل ٩٢٪ من حلالات السرطانات التي تحدث في الرحم، ففي هذا العام وكما تقول الإحصائيات التي تصدرها CDC فقد يصل عدد المصابين بسرطان بطانة الرحم في أمريكا إلي ٦١.٣٨٠ حالة، والسرطان الآخر في الرحم والذي يمثل ٨٪ من الحالات يسمي ساركوما.

التعرض للكادميوم، يسبب مشاكل صحية خطيرة منها أنه يسبب فشل كلـوي، وإضطراب في عنصر الكالسيوم بالجسم، كما يزيد مـن مخـاطر حـدوث سـرطان الثدي وسرطان البنكرياس وسـرطان بطانـة الـرحم. وتعتبـر المصـادر التعـرض للكادميوم عديدة، منها خلال طبيعة بعض الأعمال التـي يعمـل فيهـا الإنسـان في مجال التصنيع وغيره، لكن عنصر الكادميوم يدخل الجسم أيضاص بصورة عادية من خلال الطعام العادي الذي يتناوله الإنسـان والـذي يحتـوي عـلي الكـادميوم، ويشمل تناول الكبد والكـلي، وتنـاول بعـض الأسـماك القشـرية مثـل الجمبـري وسرطان البحر والكابوريا، وكـذلك الحبـوب، والـذي ينصـح الأطبـاء بتناولهـا بإعتدال دون إفراط في أكلها.

يعد تدخين السجائر ثاني أكبـر مصـدر للكـادميوم يـدخل جسـم المـدخنيين، حيث ان نباتات الدخان تحصل عليه بإمتصاصه من التربـة، بـدليل أن المـدخنين بشراهة يحتوي عينات البول عندهم علي كمية مضاعفة مقارنة بغير المدخنين.

يعمل الكادميون في نسيج بطانة الرحم بنفس تأثير هرمون الإستروجين، حيث أن إرتباط هذا الهرمون بحدوث السرطان بسبب أنه يسرع مـن نمـو الخلايـا ممـا يؤدي لحدوث السرطان، كما توصل الباحثون خلال تلك الدراسـة إلي أن معـدل حدوث سرطان بطانة الرحم يزيد ٢٢٪ عند النساء الـذين يتعرضـون للمزيـد مـن عنصر الكادميوم، مقارنة باللاتي يتعرضن له بالنسبة العادية.

## الكحوليات والطفرات علاقتها بـالسرطـان:

كشفت دراسة جديدة قام بإجرائهـا بـاحثون مـن الوحـدة الإستشـارية الطبيـة بمركـز السـرطان بجامعـة كامبريـدج Medical Research Council Cancer Unit at the Cambridge عن طائفة من المواد الكيميائية، تنتج بدءاً مـن عـوادم السيارات، والدخان، ومواد البناء، والأثـاث، وحتـي المسـاحيق والشـامبوهات،

تزيد من مخاطر الإصابة بالسرطان، وذلك لقدرة تلك المواد علي تحطيم آليات إصلاح DNA بالخلية. الألدهيدات طائفة من تلك المواد الكيميائية، تحتوي أجسامنا علي كميات ضئيلة منها، لكنها تتواجد بكثرة في حياتنا في صورة ملوثات بيئية، لذا فإن التعرض لكميات كبيرة من تلك المواد يعرض الإنسان لمخاطر حدوث السرطان. هذا وتوجد الألدهيدات بصورة كبيرة بالأساس بين الذين يتناولون الكحوليات (الخمور)، لأن الكحول يتحول بالجسم إلي أسيتالدهيد acetaldhyde، ويعمل إنزيم موجود طبيعياً بالجسم وهو أسيتالدهيد ديهيدروجيناز acetaldehyde dehydrogenase ALDH2» على تكسير الأسيتالدهيد وتقليل مادة أسيتالهيد الخطيرة في تحفيزها لمرض السرطان، إلا أن أكثر من ٥٠٠ مليون شخص من العالم معظمهم من اليابان والصين وكوريا، يرثون جين معطوب-خطأ-من ALDH2، لذا فإن هؤلاء الناس ونظراً لإفتقادهم لنشاط إنزيم ALDH2، فإن الأسيتالدهيد يتراكم لديهم حال تناولهم للكحول، الأمر الذي يجعلهم أكثر عرضة (٣٠-٦٠٪) منهم لمرض السرطان بسبب تأثير الألدهيد.

خلال تلك الدراسة، قام فريق البحث بإستخدام خلايا بشرية تمت هندستها جينياً وخلايا سرطان ثدي تحمل نسخة معطوبة-خطا-من جين سرطان الثدي بركا ٢ - BRCA2، وذلك لدراسة آلية التأثير الناجم من التعرض للألدهيدات، وكذلك مدي تحفيزها علي حدوث السرطان، ومن خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجدوا أن تأثير الألدهيدات يكمن في تعطيله آلية الإصلاح في DNA ، والتي تمنع حدوث الطفرات المسببة للسرطان، كما وجد الباحثون، أن الناس الذين يرثون جين سرطان الثدي BRCA2، كانوا الأكثر عرضة لمخاطر السرطان عند تعرضهم للمواد الألدهيدية. خلال تلك الدراسة، تم تعريض ١٠٠ فرد يحملون نسخة معطوبة من جين BRCA2 لخطر سرطانات مثل سرطان الثدي،

وسرطان المبيض، وسرطان البروستاتا، وكذلك سرطان البنكرياس، ومن خلال النتائج، وجد الباحثون أن الأفراد الذين تعرضوا للمواد الألدهيدية، زادت فرصة إصابتهم بالسرطان مقارنة بالذين لم يتعرضوا لتلك المواد، تلك النتائج، كما يقول الباحثون سوف تساعد في علاج وكذلك في تجنب مخاطر السرطان، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell في أول يونيو ٢٠١٧.

## المشروبات الكحولية تسبب أنواع عديدة من السرطان:

كلما شرب الإنسان الخمر-الكحول-بكمية كبيرة، كلما كان أكثر عرضة للإصابة علي الأقل بسبعة أنواع من السرطانات، وتشمل سرطان المريء، وسرطان الفم، وسرطان الكبد، وسرطان القولون، وسرطان الثدي، هذا وتعتبر المشروبات الكحولية مسئولة عن ٥٪ من السرطانات، والوفيات بسبب السرطان، في العالم. وقد حذرت الجمعية الأمريكية لعلم السرطان American Society of Clinical Oncology (ASCO)، في تقرير لها في نوفمبر ٢٠١٧علي ضرورة مقاومة الخطر الكبير جراء شرب الكحوليات، حتي يقل حدوث السرطان، هذا وقد أوضح التقرير عن أدلة كافية تشير إلي دور الكحول كسبب في حدوث مرض سرطان البنكرياس، وسرطان المعدة، وسرطانات اخري. وتبين أيضاً من المعلومات الحديثة حدوث مابين ١٨.٢٠٠-٢١.٣٠٠ حالة وفاة في الولايات المتحدة الأمريكية في العام ٢٠٠٩، حيث تقول البروفيسور Noelle LoConte، من كلية الطب والصحة العامة في جامعة ويسكونسون،ان الكحول ينتج عن تكسيره بالخلايا مواد مسرطنة، مثل الأسيتالدهيد، أو يقوم بتحطيم الخلايا مباشرة محدثاً تليف كما في الكبد، والتي بدورها تتحول الخلايا المتليفة إلي سرطانية، كما يرفع الكحول من مستويات هرمون الإستروجين معرضاً المرأة لمخاطر سرطان الثدي، الجدول التالي (١) يوضح نسب حدوث السرطان كما جاء في تقرير ASCO

| نوع السرطان | نسب حدوث السرطان | | |
|---|---|---|---|
| | شرب الكحول الخفيف | شرب الكحول المتوسط | شرب الكحول المفرط |
| سرطان الفم | ٪١.١٣ | ٪١.٨٣ | ٪٥.١٣ |
| سرطان المريء | ٪١.٢٦ | ٪٢.٢٣ | ٪٤.٩٤ |
| سرطان الحنجرة | ٪٠.٨٧ | ٪٢.٤٤ | ٪٢.٦٥ |
| سرطان الكبد | ٪١ | ٪١.٠٨ | ٪٢.٠٧ |
| سرطان الثدي | ٪١.٠٤ | ٪١.٢٣ | ٪١.٦١ |
| سرطان القولون | ٪٠.٩٩ | ٪١.١٧ | ٪١.٤٤ |

## العوامل التي تزيد من مخاطر حدوث الطفرات والسرطان:

في دراسة جديدة قامت بها الجمعية الامريكية للسرطان ACS ونشرت نتائجها في مجلة CA:A Cancer Journal of Clinicians في نوفمبر ٢٠١٧، والتي تناولت الظروف الحياتية والمعيشية والتي يمكن ان تؤثر في حدوث السرطان، ومن ثم يمكن التغلب عليها للإقلال من فرصة الإصابة بهذا المرض الخطير. شملت تلك الدراسة فحص أكثر من مليون ونصف (١.٥٧٠.٩٧٥) حالة سرطان، والتي قد إنتهت بوفاة ٥٨٧.٥٢١ حالة، وذلك خلال دراسة وفحص ٢٦ نوع السرطان مع ١٧ عامل خطر محفز لحدوث السرطان، عوامل الخطر تلك تم تسميتها بـ«modifiable» حيث خضعت المشاركين من الناس لمقاييس قابلة

للتغيير ويمكن للإنسان تجنبها، عن طريق تجنب تلك العوامل الخطرة ومنها:

١-التدخين

٢-شرب الكحول

٣-السمنة أو الوزن الزائد

٤-تناول وجبات خالية من الألياف

٥-إستهلاك وتناول لحوم حمراء معلبة أو مصنوعة

٦-قلة من تناول الفاكهة والخضروات

٧-التعرض للأشعة فوق البنفسجية

٨-إنخفاض الكالسيوم

٩-قلة من الحركة أو عدم ممارسة الرياضة

وقد جاءت النتائج تفيد بان ٦ إصابات بالسرطان قد إرتبطت بالفعل بعوامل الخطر المذكورة. تم جمع البيانات والمعلومات من مراكز مقاومة والحماية من أمراض السرطان CDC وايضاً من المعهد القومي للسرطان NCI ، وقد ذكر الدكتور إسلامي Islami وفريقه ان نتائج الدراسة قد اوضحت، ان ٤٢٪ من كل السرطانات خضعت لعوامل الخطرmodifiable السبعة عشر حيث تبين ان على قمة عوامل الخطر، كانت ثلاثة هما الأكثر خطورة، وهي التدخين، والوزن الزائد (السمنة)، وشرب الكحول. أظهرت النتائج، ان ٩٠٪ من إجمالي حالات السرطان والتي كان أغلبها ٢٩٪ حالات متشابهة جراء تدخين السجائر، وسجلت السمنة أو الوزن الزائد نسبة ٧.٨٪ من كل حالات السرطان، توفيت منها ٦.٥٪ ، بينما ٥.٦٪ من حالات السرطان، حيث توفيت منها ٤.٩٪ كانوا يتناولون الكحول، اما الأشعة الفوق البنفسجية فقد تاثر بها ٤.٧٪ وتم تسجيلها ضمن حالات السرطان،

توفيت منها ١.٥٪ حالة، من ناحية قلة الحركة أو نقص النشاط الجسماني او عدم ممارسة الرياضة، فقد سجلت ٢.٩٪ من الحالات، منها ٢.٢٪ حالة وفاة. هذا وقد كان سرطان الرئة علي قمة حالات السرطان جراء عوامل الخطر السابق ذكرها، حيث سجلت ٨٥.٨٪ من حالات السرطان، وكان تدخين السجائر هو السبب الرئيسي في ذلك، وأكثر من ٧٠٪ من حالات السرطان كانت من نصيب سرطان الكبد، و٥٥٪ لسرطان القولون، وما يقرب من ٢٩٪ لسرطان الثدي، وكان التدخين ايضاً احد اهم اسباب ٥٠٪ من سرطان البلعوم، وأيضاً ٤٧٪ من سرطان المثانة، في النهاية إرتبطت ١٠٪ من سرطانات القولون بقلة تناول المصابون للالياف في طعامهم.

## العادات الثمانية السيئة والتي يمكن تجنبها للوقاية من السرطان:

ثمانية عادات سيئة في حياتنا اليومية، والتي عن طريق تغييرها يمكن إنقاذ ٣.١ مليون وفاة كل عام جراء الإصابة بمرض السرطان. هذا ما جاء في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد QIMR Berghofer لأبحاث السرطان في أستراليا، ونشرت نتائجها في مجلة International Journal of Cancer في ١٤ ديسمبر ٢٠١٧. ما يقرب من ٤٠ حالة وفاة بمرض السرطان أفاد الباحثون من انه بالإمكان تجنب ٨ من العادات التي يمارسها الأشخاص في حياتهم اليومية، ومن أهمها ثلاثة هي التوقف عن التدخين، وتناول الطعام الصحي، وعدم الإسراف في شرب الكحوليات وغيره من المسكرات boozing والمسئولة عن ٣٠.٤٪ من إجمالي حالات الوفيات جراء كل عام مرض السرطان، منهم ٢.٥ مليون فقط بسبب تدخين السجائر. الخمس عادات السيئة الأخري، تشمل التعرض للأشعة فوق البنفسجية، والسمنة، ونقص المجهود الجسماني أو قلة الحركة المطلوبة أي عدم ممارسة الرياضة، تلك العادات مسئولة عن ١٤.٤٪ من حالات الوفيات

بسبب السرطان. في تلك الدراسة إعتبرت السمنة مسئولة عن ٥٪ من موتي السرطان، بينما عدم ممارسة الرياضة مسئولة عن ٨٪ من الحالات. هذا وقد جاءت النتائج مشيرة إلي أن تلك العادات الثمانية السيئة قد كانت سبب الوفاة في ٤١٪ من الرجال، بينما وصلت النسبة إلي ٣٤٪ في حالات الوفيات في النساء. الجدول التالي (٢) يوضح نسب الوفيات حسب كل عادة من العادات الثمانية:

| العادة السيئة | نسبة الوفيات |
|---|---|
| ١-التدخين | ٢٠.٣٪ |
| ٢-الفقر الغذائي | ٥٪ |
| ٣-إدمان شرب الكحوليات | ٢.٤٪ |
| ٤-التعرض للأشعة فوق البنفسجية | ٣.٢٪ |
| ٦-السمنة | ٥٪ |
| ٧-عدم ممارسة الرياضة | ٥٪ |
| ٨-الهرمونات | ٤..٪ |

**ثالثاً: المطفرات أوالمسرطنات البيولوجية:**

الشائع بين عامة الناس أن المسرطنات ترتبط بالمواد الصناعية synthetic، لكن حقيقة الأمر فإنها توجد أيضاً في بعض المواد الطبيعية والبيولوجية، منها بعض السموم التي تفرزها بعض الفطريات مثل «الأفلاتوكسين aflatoxin B1(AFB1)» الذي يفرزه فطر أسبرجيللس فلافس Aspergillus flavus، عند

نمو الفطر علي بعض الحبوب المخزنة لفترة طويلة خاصة تلك التي تتعرض للرطوبة وسوء التخزين مثل الذرة والفول السوداني وبعض الثمار الأخري مثل البندق وبعض المكسرات، مكونة «العفن»، والذي يؤدي إلي سرطان في الكبد، وكذلك الشقائق الحرة free radicals، والتي تسرق أو تنزع الإلكترونات من الجزيئات في الجسم، محطمة الخلايا وتؤثر بذلك علي وظائفها الطبيعية .

بعض الفيروسات التي تصيب الإنسان تسبب سرطان، منه فيروس الهربس، وفيروس الكبد بي HBV وفيروس الكبد سي HCV، وفيروس الورم الحليمي HPV، وفيروسات اخري. هذا إضافة إلي أن بعض انواع البكتريا المُمرِضة يمكنها أن تسبب السرطان عندما تصيب الإنسان، منها البكتريا التي تعيش في المعدة «هيليكوباكتر بيلوري Helicobacter pylori، وبعض من الطفيليات منها طفيل البلهارسيا شيستوزوما Schistosomas.

هذا وقد كشف بحث نشر في ٤ إبريل ٢٠١٧ في دورية الأمعاء »Gut« الطبية والتي تصدرها الجمعية البريطانية لأمراض الجهاز الهضمي، تشير نتائجه إلي أن إستخدام المضادات الحيوية لفترة طويلة-الإفراط في الإستخدام-يمهد للإصابة بسرطان القولون colorectal adenoma، وذلك لأن المضادات الحيوية تعمل علي تغيير التنوع الميكروبي بالأمعاء microbiome، من خلال زيادة أعداد بعض الأنواع وتسيدها علي حساب إنخفاض أو إختفاء أنواع مفيدة أخري، وذلك من شأنه إضعاف مقاومة الجسم ويمهد لتكوين الورم السرطاني. وفي بحث آخر، تم نشره في ١٤ يوليو ٢٠١٧ بمجلة PLOS Pathogens، قم بإجراءه باحثون من مركز علوم الصحة بجامعة تكساس في بريان Bryan، أثبتوا خلاله وجود علاقة بين البكتريا العنقودية »ستربتوكوكس جاللوليتكس Streptococcus gallolyticus (Sg) وسرطان القولون، حيث تعمل هذه البكتريا علي تحفيز نمو

والإسراع في إنقسام الخلايا من خلال بروتين هام والذي يقوم بدور محوري في سرطان القولون ويسمي بروتين (beta-catenin (β-catenin، والذي يعمل علي تنظيم الإشارات التي تتحكم في مسارات نمو وإنقسام خلايا القولون، وبالتالي تكوين اورام سرطانية بالقولون، لذلك يأمل الباحثون في سرعة تشخيص سرطان القولون من خلال بروتينβ-catenin أو إيجاد علاجات فعالة تعمل علي هذا البروتين.

**رابعاً:المحفزات للطفرات المسرطنة Co-carcinogenes**

بعض المواد الكيميائية لا تسبب السرطان بنفسها بشكل مباشر، وإنما تحفز أو تساعد المسرطنات co-carcinogene علي حدوث السرطان، فعند دخول المادة المسرطنة الجسم، يحاول الجسم التخلص منها بعملية تُسمي «التحول الحيوي biotransformation» وهي عملية الهدف منها جعل تلك المادة المسرطنة تذوب في الماء، ومن ثم يسهل إخراجها والتخلص منها، من أمثلة تلك المواد، بعض الألكينات alkenes، والتي تتحول إلي مادة سامة عند دخولها جسم الإنسان عن طريق بعض الإنزيمات، لتصبح إيبوكسيد «epoxide تلك المادة يُفضل الحامض النووي-الجينوم-الإرتباط بها بشكل مستديم، وذلك الإرتباط يجعلهما معاً من المسرطنات التي تؤدي للسرطان، وهذه الآلية هي نفسها التي تعمل بها بعض المسرطنات الأخري مثل البنزوبيرين الموجود بدخان السجائر، والمواد الأروماتية الأخري، والافلاتوكسين، وغيرها الكثير مثل غاز المستارد mustard.

## دراسة جديدة عن الطفرة المفقودة في مرض الصرع:

إكتشف باحثون من مستشفي الأطفال في فيلادلفيا طفرة مفقودة missing mutation في الحالات الشديدة لمرض الصرع epilepsy ، تلك الطفرة من

المتوقع أنها هي التي تحفز نشاط المخ الزائد وكذلك تحدث أو تكسر الإشارات الكهربية بالمخ، والتي ينتج عنها نوبات التشنج التي تصاحب الصرع. كشف الباحثون أيضا في تلك الدراسة عن وجود دلائل أولية قد تمنع إصابات المخ المعاق عن طريق التحكم في الصرع أثناء الفترة الحرجة وهي بعد فترة قصيرة من الولادة. نشرت نتائج تلك الدراسة في حوليات الأعصاب Annals of Neurology ٢١ فبراير ٢٠١٨.

ركزت تلك الدراسة علي طفرات تحدث في جين يسمي SCN3A وهو جين له نمط شديد التعبير الجيني بالمخ قبل وبعد الولادة، أما الصور الأخري variants من هذا الجين SCN3A فإنها وحسب دراسات سابقة قد إرتبطت من قبل بإنخفاض شديد في التعبير الجيني لمرض الصرع، لكن في تلك الدراسة قد أوقفت هذا الإرتباط حيث أنه ولأول مرة تكشف عن أن طفرات الجينر هي التي تسبب هذه الصورة الشدية التعبير الجيني عند المرضي في مرحلة الصبا، حيث يعمل جين SCN3A علي تنظيم وصلات الصوديوم sodium channels التي يمر خلالها الصوديوم، ومن ثم تسمح لأيون الصوديوم من دخول الخلايا بالمخ. إكتشف العلماء أن الطفرات التي تحدث في ثلاثة من وصلات الصوديوم تلك تلعب دور هام في الإصابة بصور مختلفة من مرض الصرع، إحدي وصلات الصوديوم تلك وتسمي Nav1.3 هي فقط التي تشفر عن طريق جين SCN3A وكانت من قبل لم ترتبط بالمرض، الامر الذي بسببها أسماها الباحثون «الوصلة المفقودة missing channel».

تناولت تلك الدراسة الجديدة طفرات تحدث في الجين SCN3A في حالات مرض الصرع الشديدة في الأطفال، وتم الكشف عن العلاقة التي تربطها بوصلات الصوديوم الأخري غير الوصلة المفقودة، كأسباب لحدوث مرض الصرع في

مرحلة الصبا. قام فريق البحث بعمل تتابعات sequencing للإكسوم كاملاً whole-exome من أجل توضيح طفرات الجينSCN3A ، تلك الطفرات تعتبر جديدة وتصاحب حالات الصرع عند الأطفال، لكنها لم تكن موروثة من اليباء. وعن طريق دراسة فسيوكهربية electrophysiological للخلايا، كشف الباحثون عن الخصائص بالتفصيل عن الإشارات الكهربية، وعن طريق تكرار زراعة الخلايا أوضت النتائج أن العلاجات المضادة للصرع وهي locosamide and phenytoin عملت-بصورة إنتقائية-علي تثبيط الطفرة الموجودة في وصلات الصوديوم بما يفترض أمكانية إكتشاف علاج لتلك الحالات من مرض الصرع في المستقبل. كما أتاحت تلك الدراسة إضافة جينSCN3A إلي قائمة الإختبارات الخاصة بتشخيص مرض الصرع CHOP.s EpilepsyPanel والتي سوف تستخدم تتابعات الأجيال اللاحقة الجديدة في الإختبار السريع لأكثر من مائة سبب جيني في مرضي الصرع عند الاطفال، حيث ان دقة التشخيص تساعد في إنقاذ العديد من الاطفال من تطور المرض كما تساعد في العلاج.

## طفرات متلازمة الموت المفاجيء عند الأطفال حديثي الولادة:

دراسة جديدة قام بإجرائها علماء من المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية، ونشرت في مجلة The Lancet في مارس ٢٠١٨. تناولت الدراسة طفرات جينية نادرة وترتبط بإصابة الأطفال بصعوبة وعدم إنتظام في التنفس نتيجة إعاقة ففي العضلات الخاصة بعملية التنفس، وتلك الطفرات موجودة خاصة في الاطفال حديثي الولادة الذين يموتون بمتلازمة الموت المفاجيء، والذي يصيب علي الأقل خمسة من بين كل ١٠٠ ألف طفل.

سلطت الدراسة الضوء علي إنتشار حدوث طفرات في جين يسمي SCN4A والذي يشفر لبروتين يعمل لمستقبلات توجد علي أسطح الخلايا يسمي skeletal muscle sodium ion channel protein، ومن المعروف أن مستوي التعبير

لهذا الجين يكون منخفضاً عند الـولادة، ثـم يرتفـع مسـتواه خـلال عـامين بعـد الولادة. ترتبط طفرات جينSCN4A بحـدوث إضـطرابات في الخلايـا العصـبية المغذية للعضلات، مما قد ينتج عنها الإصابة بالعديد من الامـراض مثـل الشـلل الـدوري، وهـن في قـوة إنقبـاض العضـلات، ضـعف العضـلات myatonia. myopathy and myasthenic syndrome تلك المتلازمات تحدث صعوبة في التنفس والكلام.

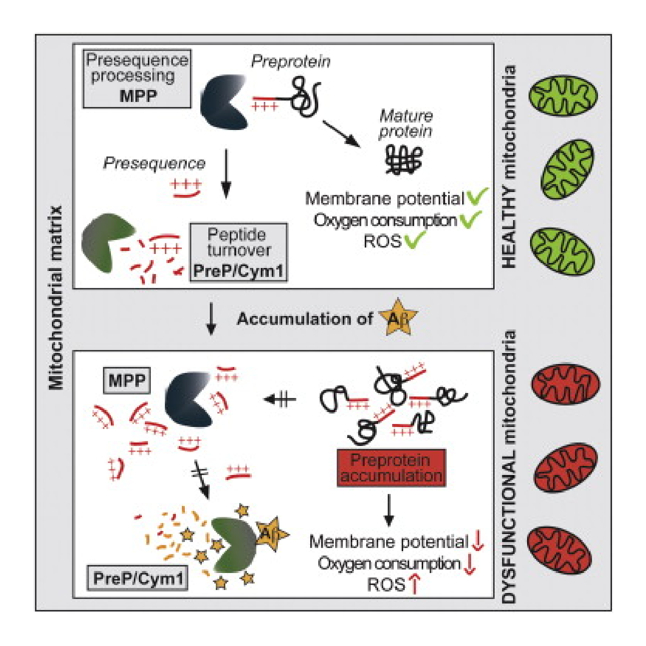
إكتشف فريق البحث في تلك الدراسة وجود طفرات في جينSCN4A في ستة من بين ٢٨٤ طفل مولود قد توفي بعد الولادة مقارنة بتسعة أطفـال مـن بـين ٧٢٩ هم المجموعـة الضـابطة (الكنتـرول). تسـبب طفـرات جـينSCN4A خلـل في مستقبلات أسطح الخلايا، حيث سجلت تلك الحالة في أربعة أطفـال مـن الـذين ماتوا بمتلازمة الموت المفاجيء، ولم يتم تسجل حالة واحدة في مجموعة الأطفال الضابطة أو الكنترول، بما يشـير إلي وجـود عنصـر وراثـي (جينـي) لـدي أولئـك الاطفال الذين ماتوا بمتلازمة الموت المفـاجيء. كمـا أوضـحت الدراسـة إلي أن وجود أنواع variants من طفرات جينSCN4A لدي بعض البـالغين المصـابون بأمراض عصبية عضلية، يدل علي أن طفرات هذا الجين ليست هي دائماً السبب في الحالات المميتة في الأطفال حديثي الولادة.

## طفرة جينية تعطل عمل الميتوكوندريا :

بـاحثون مـن معهـد الكيميـاء الحيويـة والطـب الجزيئـي بجامعـة فرايبـورج Freiburg بالتعاون مع العديد من الهيئات البحثية إستطاعوا التعرف عـلي النتـائج الجزيئية في طفرة جينية لم يتم معرفة نتائجها من قبل. نشرت نتائج تلك الدراسة في المجلة الامريكية Human Genetics ٢٣ مارس ٢٠١٨.

الطفرة الجينية محل الدراسة تتعـارض وتتـداخل مـع وظيفـة الميتوكونـدريا

(مكان بناء وتخزين الطاقة في الخلية). تلك الطفرة لا تتعارض مع وظيفة الميتوكوندريا في بداية مرحلة الطفولة، لكنها بعد ذلك ومع التقدم في السن تؤدي إلي مرض شديد في المخ وعدم قدرة علي التحكم في وظائف الجسم، ويمتد المرض ليشمل إعاقة في الوظائف الحركية بالجسم، نظراً لأن الميتوكوندريا تغذي الأنسجة والأعضاء في الجسم بالطاقة اللازمة للقيام بوظائفها، بمعني أن غياب الامداد بالطاقة يعني التوقف عن النمو الحياة، وقد يصل أيضاً الضرر إلي الجهاز العصبي والعضلي. في تلك الدراسة قام الباحثون بفحص التركيب الجيني في جينوم المرضي وعائلاتهم من ثلاث قارات مختلفة، أوضحت النتائج عن وجود جين يتغير بإستمرار من جراء تأثير الطفرة في هذا الجين، وهو ما يعطي الطبعة الزرقاء blueprint (الخريطة او القالب) الذي علي أساسه يتم بناء البروتين الضروري في الميتوكوندريا، هذا البروتين يسمي presequences ويقوم بإزالة-محو-إشارة الإرتباط، كما أنه ضروري لإدخال أهم البروتينات للميتوكوندريا اللازمة لها من السائل الخلوي، من اجل ذلك جاءت التسمية Mitochondrial Presequence Protease (MPP) وعلي الخلفية العلاجية، أوضح فريق البحث أن أي تغيير في الجين الخاص ببروتينMPP سوف يؤدي إلي خلل في وظيفة هذا البروتين، حيث يفقد قدرته علي شطر-كسر-بروتين presequences بكفاءة، ومن ثم تكون النتيجة تراكم للبروتين الخام في الميتوكوندريا مما يؤدي إلي التداخل والتعارض مع العديد من وظائف الميتوكوندريا.قام الباحثون بعمل طفرات في الجين الخاص ببروتينMPP القريب الصلة بالإنسان وذلك في فطر الخميرة، ومن خلال دراسة نتائج ذلك علي العمليات التي تحدث بالميتوكوندريا، يمكن بعد ذلك إكتشاف العلاجات المناسبة والفعالة لعلاج الامراض الناتجة عن خلل الميوكوندريا شكل (٩٣).




شكل (٩٣) يبين تأثير الطفرات علي الدور الوظيفي في الميتوكوندريا

## طفرات في جينات سرطان الدم الحاد لوكيميا:

دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من دول عديدة يرأسهم البروفيسور «جان كوول» من VIB-KU Leuven Center for Cancer Biology ونشرت نتائجها في مجلة Cancer Discovery ٢٠ مارس ٢٠١٨، أعلنت الدراسة عن كشف جديد وتقدم كبير في فهم أسباب سرطان الدم الحاد «لوكيميا» والذي يسمي إختصاراً ALL وهو سرطان شائع الإنتشار خاصة في الأطفال. ينتج سرطان ALLعن تراكم طفرات جينية والتي تتسبب في خلل بالجهاز المناعي، ومن ثم يؤدي إليALL . خلال دراسات حديثة تم إكتشاف أن غالبية حالاتALL تحدث فيها طفرات في مسار جين يسمي JAK3/STAT5 وتلك الطفرات تعمل علي

تحفيز نمو الخلايا. في تلك الدراسة، كشف الباحثون أن طفـراتJAK3/STAT5 يصاحبها طفرات في جين تسمي HOXA9، هذا وقد أوضح البـاحثون أنـه يوجـد تعاون بين طفرات كلا الجينين في سبيل حدوث سرطان ALL وتبـين مـن خـلال التجارب أنHOXA9 تحفز وتشـجع دورJAK3/STAT5 والجينـات الأخـري، بمعني أن وجود طفرات كلا الجينين تعجل من حدوثALL في صورتها العنيفـة، الأمر الذي يشجع العلماء من أجل إكتشاف علاجات تستهدف تلك الطفـرات في إثنين من جينات سرطان الدمALL وكذلك جميع أنواع سرطان الدم الاخري.

## طفرات جينية لعلاج السكر وأمراض القلب

أجرى باحثون من طلية الطب في جامعة ستانفورد دراسة نشرت نتائججهـا في مجلة Nature Genetics في أكتوبر ٢٠١٨ ، وتناولت ثلاثة صـور مـن الطفـرات في ثلاثة جينات والتي ساعد سلوكها الجيني المتنوع في إيجاد أدوية لعلاج العديـد من الأمراض والجينات الثلاثة هي جين $ANGPTL_4$ لعلاج السكر من النوع الثاني وجـين $PCSK_9$ لعـلاج أمـراض الشـريان الأورطـي ، والجـين الثالـث $PDE_3B$ وساعد في اكتشاف علاج لأمراض القلب .

الفصل الثامن




# هندسة وإعادة برمجة الجينات

بدأت فكرة هندسة الجينات والهندسة الوراثية، بعد أن تمكن العلماء من ملاحظة أن بعض البكتريا يمكنها قطع شرائط الحمض النووي للفيروس (البكتيريوفاج) في سبيل دفاعاتها ضد هذا الفيروس عند غزه لتلك البكتريا إلى قطع صغيرة، وذلك من خلال إمتلاكها لإنزيمات تسمي «إنزيمات القصر restriction enzymes ». تلك الإنزيمات يمكنها قطع في «دي إن إيه DNA » عند ترتيب من القواعد محددة وخاصة جداً، ولا غيرها. لذلك يمكنها قطع في«دي إن إيه DNA » المستنسخ وتفكيكه إلي أجزاء فقط، والأجزاء التي تقطع عندها تلك الإنزيمات تسمي «أجزاء قصر restriction sites »، وعدد من تلك الأجزاء يسمي «خريطة قصر».

يوجد نوع آخر من الإنزيمات يسمي «إنزيمات اللصق ligases » تلك الإنزيمات تساعد في لصق قطع من«دي إن إيه DNA » المزدوج الخيط بعضها ببعض، مكونة خيط أطول، بحيث أن «الوصلة» بين النهاتين لا يمكن تمييزها إلا بصعوبة كبيرة. ومن الناحية التركيب الكيميائي فلا يمكن التفرقة بين الجزيء الناتج والجديد من «دي إن إيه معاد الإتحاد recombinant DNA » ودي إن إيه

الأصلي، فيما عدا أن السلسلة الجديدة تشفر لتعليمات جديدة. وكما ذكرنا أن الناتج عن عملية لصق جزيئات-قطع-الحمض النووي يسمي «دي إن إيه معاد الإتحاد recombinant DNA »، والدو الذي تقوم به إنزيمات اللصق، هو ما يطلق عليه العلماء تقريب الأضداد، أو للتبسيط مثل دور «وصلة السباكة-الطبة- التي تربط بين أنابيب المياة. دي إن إيه معاد الإتحاد recombinant DNA يستخدم كمصطلح لوصف عملية تقطيع، وإعادة ربط، ثم تكبير الجزء من «دي إن إيه» الجديد، وذلك بإستخدام تكنولوجيا حيوية. من خلال نجاح تلك العملية، يمكن أيضاً عزل جين ثم مضاعفته (إستنساخه) بعيداً عن جينات النوع المعزول منه هذا الجين، ثم دراسته أو غرزه في كائن آخر لدراسته أو تعديله، تلك العملية تسمي «الإستنساخ cloning » ويسمي هذا الكائن المغروز-المولج به-الجين المُهَندس وراثياً GMO» Genetically manipulated organism» .

منذ وقت بعيد إستطاع العلماء بعد ذلك إيلاج-إدخال-جزيئات«دي إن إيه معاد الإتحاد recombinant DNA » في بكتريا (بدائيات النواة) أو خلايا خميرة (حقيقيات النواة)، مما امكنهم عزل الجينات عن بعضها، هذا إضافة إلي أن تلك الجينات المغروزة أو التي تم إيلاجها في البكتريا تتضاعف عن تكاثر البكتريا، لذا أمكن العلماء ذلك من دراستها وتسليط الضوء عليها بصورة كافية، كما تمكن العلماء من تحديد التتابع من القواعد علي طول جزيء«دي إن إيه DNA » والذي يتكون منه الجين هدف الدراسة، ومن خلال النتائج أمكن بذلك تصنيع أي من جزيئات«دي إن إيه DNA »، تلك الجزيئات من«دي إن إيه DNA » التي تم تصنيعها تسمي «أوليجونيوكليوتيدات oligonucleotides » تتطابق مع جزء من«دي إن إيه DNA » ومن ثم يمكن مضاعفته لملايين النسخ، بإستخدام تقنية «التفاعل الإنزيمي المتسلسل PCR ». هذا وأصبح من بالإمكان أيضاً إدخال تعديلات أو تغييرات-هادفة ومحددة ومدروس نتائجها-علي الجينات أثناء عملية

الإستنساخ، بما سميت ثورة جينية وإنعكست علي تحسين المحاصيل الزراعية مثلاً في صورة زيادة إنتاجيتها أو إنتاج محاصيل مقاومة للآفات والأمراض المختلفة، وكذلك في مجال الإنتاج الحيواني عن طريق إدخال صفات مرغوبة بالأنسال الجديدة مثل زيادة إنتاج اللبن أو اللحوم في الماشية وغيرها، أيضاً يتم تطبيقها في مجال إنتاج الادوية أو الصحة والعلاج الجيني وغيرها الكثير من الأفكار التي تصب في مصلحة الإنسان.

العقبة الكبيرة التي واجهت العلماء في السابق كانت تكمن في الصعوبة الكبيرة عند إختيار المكان الذي يجب أن يلصق به الجين الجديد علي طول شريط جزيء«دي إن إيه DNA » في الكائن المضيف، والعقبة الأخري تتمثل في العواقب السلبية والتي قد تظهر علي المدي البعيد لتلك العملية في هندسة الجينات؟.

يزداد التوسع في إستخدام المعالجة البيولوجية بإستمرار، من أجل إنتقاء النباتات والحيوانات التي تنمو وتزدهر علي القمامة والمواد التي تتبقي من إستهلاك الناس لإنتاج علي سبيل المثال الوقود أو إنزيمات لمساحيق الغسيل أو عقاقير وأدوية جديدة ذات كفاءة عالية، وذلك إعتماداً علي تقنية«دي إن إيه معاد الإتحاد recombinant DNA ».

التعديل الجيني في الحيوانات أصبح الآن أسهل وأكثر فعالية، وأحد تلك الطرق المتطورة في هذا المجال، هي طريقة غاية في الدقة وتعتمد علي تأخير عمل الخلية أو الحيلولة دون إتمام خططها، أو إسكات-جعلها صامتة silencing- وهذا يعتمد علي صور جديدة في الأشكال الأقدم من الشفرة الوراثية في «آر إن إيه» وهو مفرد الخيط، والذي يعتقد أنه الجد الأعلي لإبن عمه «دي إن إيه» والتي تمثل شفراته القواعد-الحروف-الأربعة الأدنين والسيتوزين والجوانين والثايمين، ويستبدل الثيامين باقاعدة اليوراسيل U في«آر إن إيه» والذي يتم نسخه

من قالب أحد خيطي جزيء «دي إن إيه». ومنذ أن لإكتشف «أندرو فاير» من معهد كارنيجي في واشنطن وكريج ميلو من جامعة ماساشوستس وزملائهم أن«آر إن إيه» المزدوج السلسلة يمكن إستخدامه في إيقاف عمل جينات معينة، حيث تم تسمية ذلك الإكتشاف تداخل«آر إن إيه» RNAi ويشير الحرف «I» إلي مصطلح «التداخل interference»، هذا وإستطاع «بولكومب وأندرو هاميلتون» من معمل «سينسبري» في النرويج، من إكتشاف أجزاء صغيرة من«آر إن إيه» تسمي «siRNA» والذي تستخدمه الخلايا لمحاربة الفيروسات، حيث يقوم بتوجيه إنزيم يعمل علي تفكيك«آر إن إيه» الناقل الذي يقوم بتحويل كل شفرة جين إلي بروتين. لذلك فكر العلماء في إستثمار ذلك الفعل لإيقاف فعل«آر إن إيه» الناقل الماخوذ من جين لأحد الامراض، حيث يمكن إستهدافه دون أدني خوف من حدوث آثار جانبية والتي تحدث عندما يعرض للحمض النووي«آر إن إيه» الناقل والهام في الخلايا السليمة.

## تطبيقات علي هندسة وبرمجة الجينات:

عن طريق تطبيق ما توصل إليه العلماء من نجاحات في مجال هندسة الجينات، أنتجت العديد من المواد الجديدة والتي لها إستخدامات متعددة، سواء في مجال العلاج كالعقاقير، أو في مجال الغذاء والمحاصيل وغيرها والتي أصبحت تقوم بدور كبير في حياة الإنسان.

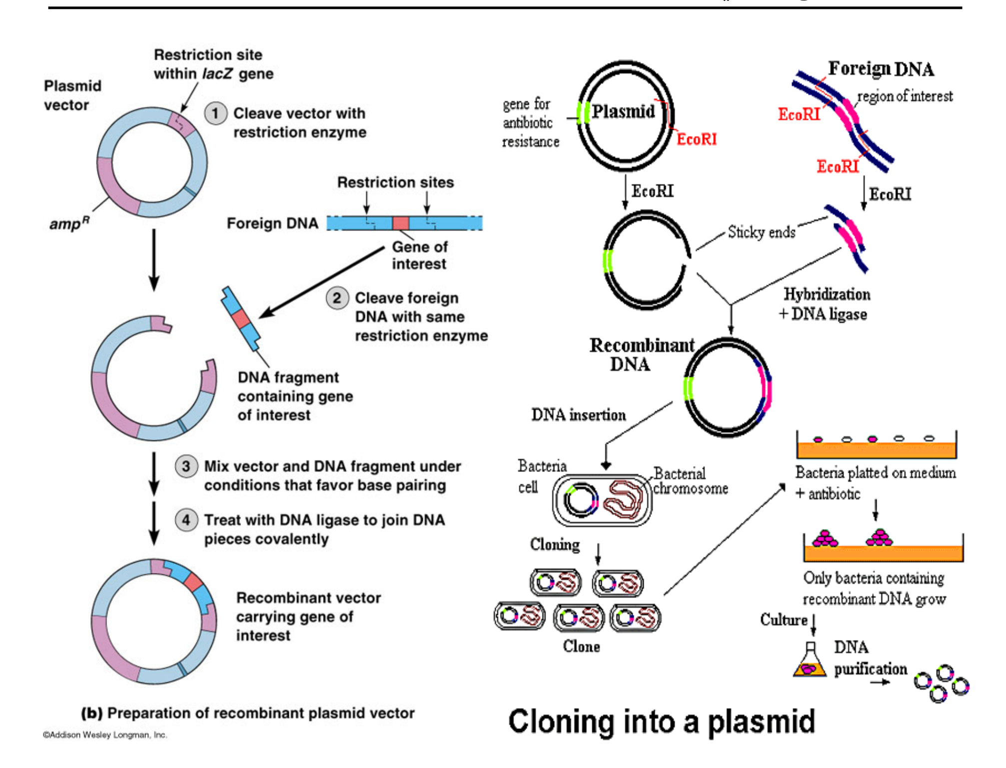
تحققت بعض الأهداف التي كان العلماء ينشدونها من وراء تلك التطبيقات، ولأجل تنفيذ تلك الأهداف، قام العلماء بإبتكار تقنيات لتحوير جزيئات «دي إن إيه» ليكون الناتج جزيئات جديدة من «دي إن إيه» لم تعرفها الطبيعة من قبل. لإتمام هذه العملية يستخدم العلماء أدوات أساسية في الهندسة الوراثية، وكانت الصعوبة التي واجهت العلماء أن في الإنسان«دي إن إيه» يكفي لصناعة مليون جين، لكن خلال تطبيق هندسة جينية فإنها من اجل الحصول علي جيناً محدداً

فإنها تتعامل مع أو تعالج جيناً واحداً، كما أن جزيء«دي إن إيه» يتواجد في صورة جزيء كاملاً وليس مجزءاً، ومن ثم يجب إنتقاء وتحديد الجين المرغوب أولاً من كل آلاف الجينات الأخري في «دي إن إيه» المتشابهة إلي حد كبير، لكنها تختلف فقط في تتابع-ترتيب-القواعد.

**الهندسة الجينية تتم بخطوات رئيسية هي كالآتي:**

**١-التعرف علي الجين:**

تعتبر أصعب خطوة حيث أنه وكما لو أننا نبحث عن «إبرة» في كومة من القش، وزيادة في الصعوبة هي أن لون الإبرة بنفس لون القش، لذا فإن الحل في «كلونة الجين gene cloning » وذلك حتي يتمكن العلماء من عزل الجين-فصله-من بين كل جينات الجسم بالجينوم، وعند إتمام ذلك يمكن صنع ملايين النسخ من هذا الجين. هناك مشكلة أخري تمثل صعوبة أيضاً وهي أنه عند تقطيع«دي إن إيه» إلي قطع، يجب أن تتوافق قطعة الجين المرغوب مع جزيء«دي إن إيه» الناقل، بما يشبه قطع «لعبة تشبيك الصور jigsawأو اللغز puzzle ». مما يوجب عمل التقطيع في «دي إن إيه» عن طريق إنزيمات معينة تسمي إنزيمات التحديد-القصر- والتي تقطع عند مناطق محددة في الموقع المضبوط في«دي إن إيه» الناقل vector و«دي إن إيه» المراد وصله بأطراف لاصقة تتكامل مع الأجزاء ثانية بصورة متناغمة، ويتم ذلك بإستخدام إنزيمات أخري تسمي «إنزيمات الوصل» شكل (٩٤).




شكل (٩٤) يبين إعداد البلازمية وكلونة الجين فيه

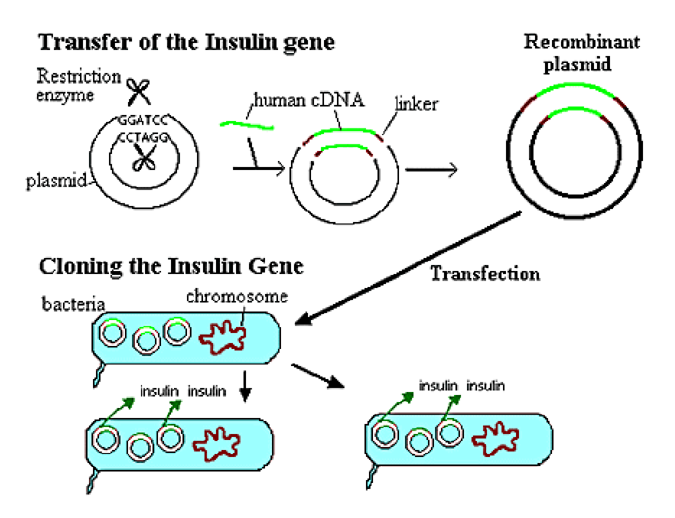
٢–هندسة الأداة الناقلة للجين:

في تلك التقنية يقوم الناقل بحمل الجين المرغـوب لإيلاجـه في الخليـة، كما يساعد أيضاً في مضاعفة نفسه. الجزيء الناقل عبارة عن قطعة صغيرة مـن«دي إن إيه» بإمكانها ان تضاعف نفسها داخل الخلية بكفاءة عالية، بمساعدة إنزيم البلمرة (بوليمراز). من أنواع النواقل المعروفة: البلازميدات plasmids وتوجد بالبكتريا وبعض الكائنات الحية الأخري، وهي عبارة عن جزء حلقي من«دي إن إيه» زائـد عن«دي إن إيه» البكتريا ومستقل عنه، ويتضاعف مع إنقسام البكتريا. النوع الثـاني من النواقل هو«دي إن إيه» بعض الفيروسات، ويتميز هذا الناقل البلازميد بسهولة

نقلها من خلية إلي اخري، أو نقله حتي من إنبوبة الإختبار إلي الخلية.

### ٣-غزر الجين في الناقل:

تتم تلك الخطوة بمساعدة إنزيمات التحديد كما سبق ذكره وأيضاً إنزيمات اللصق، فيتكون جزيء«دي إن إيه» جديد يسمي«دي إن إيه المطعم» يحمل الجين المطلوب موصولاً-متصلاً-مع الجزيء الناقل. يعتمد دور الناقل ونوعه علي الهدف الذي نحتاج الجين له، مثلاً إذا أردنا مضاعفة جزيء«دي إن إيه المطعم» داخل خلية بكتيرية بعد تحفيزها وخداعها، فإن هذا الجزيء سوف يتضاعف مثل«دي إن إيه» البكتريا العادي عندما تنقسم البكتريا، وهذا يعني انه بعد نحو ١٢ ساعة تقريباً سوف يكون لدينا ٢٥٠ ألف خلية بكتريا جديدة كل واحدة تحمل نسخة من جزيء«دي إن إيه المطعم» محتوياً علي الجين المرغوب، وقد يكون هذا الجين لتصنيع الإنسولين أو غيره من المواد التي يحتاجها الإنسان شكل (٩٥).




شكل (٩٥) يبين نقل وكلونة جين الإنسولين

هذا ويعتبر إيلاج أو إدخال جينات «غريبة» أحد تقنيات الهندسة الوراثية داخل البكتريا والتي هي واسعة التطبيق بنجاح، حيث أن المنتج يعتبر آمن الإستخدام بعد الإحتياطات التي إنتبه إليها العلماء والتي تتمثل في إستخدام معامل غاية في الإحكام، حتي لا تخرج سلالة بكتيرية مهندسة وراثياً أو بها جينات غريبة، ومن ثم تمثل خطورة في المدي البعيد، أيضاً يقوم الباحثون بإنتقاء بكتريا شديدة الضعف وذلك بالإنتخاب، حتي لا يكون لديها المقدرة علي العيش في الطبيعة بأي صورة، وفي حالة تلك البكتريا الشديدة الضعف تستخدم معها نواقل«دي إن إيه» طافرة والتي تعتبر أكثر أماناً بحيث تكون الجينات التي تحملها النواقل (البلازميدات أو الفيروسات) طافرة، حتي لا يمكنها العمل إلا في بكتريا المعمل فقط (في حالة الفيروسات)، أو تكون تلك الجينات قد حذفت تماماً (في حالة البلازميدات) وبذلك لا يمكن لجزيء «دي إن إيه» الناقل أن ينتشر أو ينتقل إلي بكتريا أخري، حتي في حالة هروبها صدفة من المعمل.

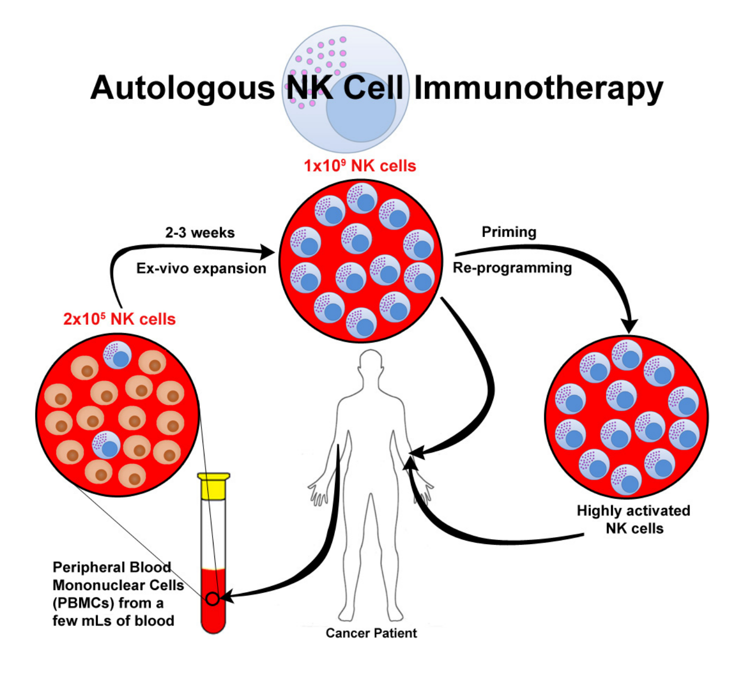
## تطبيقات علي إستخدام الخلايا المعدلة وراثياً في علاج السرطان:

### أولاً: العلاج المناعي أو الخلوي Cell therapy

في هذا النوع من العلاج يتم خلاله سحب خلايا مناعية من المريض، ويتم تغيير تلك الخلايا وإعادة برمجتها وراثياً، أي هندستها وإمدادها بالوسائل التي تساعدها في محاربة وقتل خلايا السرطان، ومن ثم يتم إكثارها وزيادة عددها في المعمل، ثم إعادة حقنها في نفس المريض مرة أخري، وتلك الطريقة تتم لكل مريض بالخصوص، وقد تم في الأغلب إستخدام هذا النوع من العلاج في حلالت سرطان الدم (اللوكيميا والليمفوما)، إنظر شكل (٩٦).

أما عن الآثار الجانبية side effects التي تظهر علي المرضي الذين يعالجون بالعلاج الخلوي، فيتمثل في تفاعلات شديدة الوطأة علي المريض، وذلك نتيجة

للإستنفار الشديد overstimulation–تحفيز–للجهاز المناعي، تلك التفاعلات يمكن التغلب عليها، لكن في تلك الحالة يمكن للمريض دخول وحدة الرعاية المركزة. ويوجد طرق مختلفة لهندسة الخلايا المناعية، بعد سحبها من المرضي، ثم إعادة حقنها بعد تعديلها للقيام بإستهداف الخلايا السرطانية.




شكل (٩٦) يوضح خطوات سحب خلايا مناعية من المريض وتعديلها ثم إعادة حقنها

## بعض التطبيقات الحديثة للعلاج المناعي بإستخدام الخلايا المعدلة وراثياً:

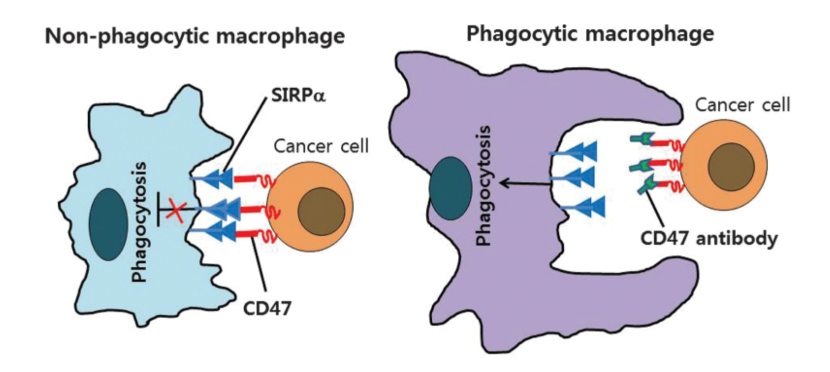
### ١-إعادة هندسة خلايا الماكروفاج لمواجهة خلايا السرطان:

احد أسباب صعوبة إيجاد علاج للسرطان، هو أن خلايا السرطان تتهرب وتخدع الجهاز المناعي، وتسلك كما لو ان لصاً يدخل قسم الشرطة مرتدياً زي

رجل الشرطة، والمعروف أنـه يوجـد بالجهـاز المنـاعي عوامـل agents، تقـوم بإستمرار وبصورة ثابتة بتفحص أسطح الخلايا من خلال إشارات كيميائية، تلـك الإشارات تخبرهـا مـا إذا كانـت ذاتيـة تنتمـي لهـا self، أو غريبـة foriegn، وإذا تحققت من أنها غريبة تقوم بالتخلص منها أو تستدعي خلايـا أخـري لإسـتكمال عمل الجهاز المناعي. المشكلة أنه في حالة السـرطان، فـإن خلايـاه تعبـر خـداعًا بنفس الإشارات الكيميائية كما لو انها طبيعيـة بالجسـم، لـذلك وحتـي يـتخلص الجسم من الخلايا السرطانية، كان من الضروري أن يميزها ويتعرف عليها الجهاز المناعي في صورتها الغير طبيعية.

باحثون من كلية الهندسة والعلوم التطبيقية ومن كلية الطب والعلوم الفيزيائيـة بمركز السرطان بجامعة بنسلفانيا، إستطاعوا تطبيق طريقة جديدة لإعـادة هندسـة خلايا الماكروفاج macrophages، حيث أنهـا هـي المسـتجيب الأول بالجهـاز المناعي والمنوط بها التمييز بين ما هـو سـليم وطبيعـي بخلايـا الجسـم ومـا هـو سرطاني من خلايا، الأمر الذي أضـاف قـدرة كبيـرة ونجـاح في العـلاج المنـاعي للسرطان، خاصة السرطان السائل، مثل سرطانات الدم، مع محاولات ناجحـة في السرطانات الصلبة، نشرت نتائج تلـك الدراسـة في مجلـة Current Biology، في يوليو ٢٠١٧. في تلك الدراسة، إكتشف فريق البحث وجود بروتين في خلايا جسم الإنسان يسمي CD47، هذا البروتين يقوم بدور «واسم marker» للذات marker of self، وذلك لأنه يتفاعل مع بروتين آخر موجود علي سطح خلايـا الماكروفـاج يسمي SIRPA، وعندما يتلامسان علي أي خلية أخري، فإن بروتينCD47 يعمـل كحارس شخصي selfguard ويمنع الماكروفاج من أن يلـتهم الخليـة الأخـري، حتي لو كانت سرطانية، لذلك قام الباحثون في تلك الدراسة بحقن أجسام مضـادة متخصصة تقوم بغلق block-تعطيل عمل-بـروتينCD47 حتـي لا يتفاعـل مـع بروتينSIRPA علي سطح الماكروفاج، وذلك من خلال سحب خلايا ماكروفـاج

طازجة وصغيرة في العمر من إنسان متطوع، وإعادة هندستها ومن ثم عمل بشـكل مباشر غلق –تعطيل عمل–بروتينSIRPA بخلايا الماكروفاج تلك، والتي عملت علي تنشيط الماكروفاجات التي سوف يتم حقنها بالأورام السرطانية، وبعد الحقن مرتين، حدث تقلص وتراجع في ٨٠٪ من حجم الورم السـرطاني، هـذا إضـافة إلي زيادة جرعات الحقن سوف تساعد علي تراجع السرطان، مـن أجـل تلـك النتـائج المشجعة، يحاول الباحثون من خلال التجارب الحصول علي أعلي نتيجة في علاج السرطان، في الوقت نفسه الإقلال من الآثار الجانبية قدر المستطاع علي المـريض من أنيميا أو إلتهام الماكروفاج لخلايا الجسم السليمة، شكل (٩٧).




**شكل (٩٧) إستخدام الماكروفاج المعدلة وراثياً في علاج السرطان**

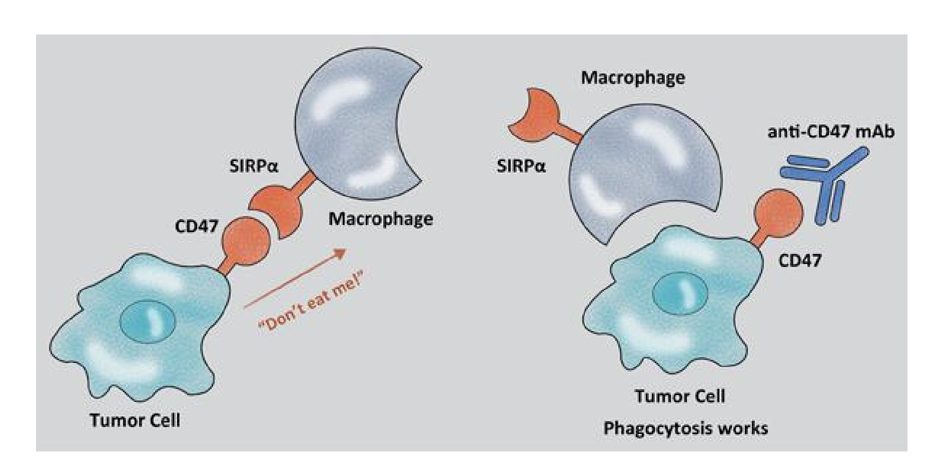
### ٢–جزيئات ذكية تحفز الماكروفاج لقتل خلايا السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة كاليفورنيـا–سـانديبجو، ونشـرت نتائجهـا في مجلـة Nature Communications في ٢٨ سـبتمبر ٢٠١٧، في تلـك الدراسة نجح فريق البحث في هندسة جزيئات بروتينية ذكيـة تسـمي integrated sensing and activating proteins (iSNAPS)، تقوم تلك الجزيئـات الذكيـة

بإعادة برمجة خلايا كرات الدم البيضاء «الماكروفاج» بحيث يجعلها تهمل إشارات الدفاع الذاتية والتي تستخدمها وتستغلها خلايا السرطان لصالحها من أجل بقائها وإستمرار نموها في الجسم، ومن شأن ذلك التعديل أن يؤدي إلي طريقة جديدة تعيد برمجة خلايا الجهاز المناعي وتجعلها بعد ذلك قادرة علي مهاجمة وقتل خلايا السرطان، وكذلك الأمراض الميكروبية الأخري. قام الباحثون بتصميم جزيئاتiSNAPS كي تستطيع أن تحدد وتتعرف علي الإشارات الجزيئية الدقيقة في الخلايا الحية، والتي تجعل الخلايا بعد ذلك تستجيب لمقاومة المرض، أو تقوم بوظائف مفيدة أخري للخلية.

إستطاع الباحثون في تلك الدراسة من دمج وإدخال جزيئاتiSNAPS مع الماكروفاج، جيث عملت جزيئاتiSNAPS علي تحفيز الماكروفاج وأيضاً زيادة قدرتها علي إلتهام وتحطيم خلايا السرطان، وذلك من خلال مفهوم وحقيقة أن الماكروفاج يوجد علي سطحها مستقبلات بروتينية تسمي Fcوالتي ترسل رسالة مفادها «إلتهمني eat me »، تلك الإشارة تدفع الماكروفاج علي إلتهام وقتل أي ميكروب غازي، ولأن خلايا السرطان آلية لحماية نفسها من الإلتهام بالماكروفاج فهي تحتوي علي سطحها بروتينات تسمي CD47 والتي تتفاعل مع البروتينات الموجودة علي الماكروفاج وتسمي SIRP-alpha كي ترسل رسالة معاكسة للرسالة السابقة تقول «لا تلتهمني don not eat me» ولذا فإن بروتينات iSNAPS تعمل علي إعادة برمجة الماكروفاج لعكس الرسالة أو التشويش عليها، ومن ثم منع التفاهم بينSIRP-alpha وCD47 علي خلايا السرطان، حيث تمتلك جزيئاتiSNAPS علي جزء نشط يتحول في الحال فيعطي إشارات ضوئية خضراء وصفراء تمكن الباحثون من تتبع ومشاهدة النشاط الجزيئي بإستخدام الميكروسكوب، هذا الجزء النشط في جزيئاتiSNAPS تعمل أيضاً عندما تنشط فتعمل علي تحرر إنزيم يقوم ببدأ سلسلة من الأحداث والتي تتمكن من خلالها

الماكروفاج علي إلتهام خلايا السرطان شكل (٩٨).

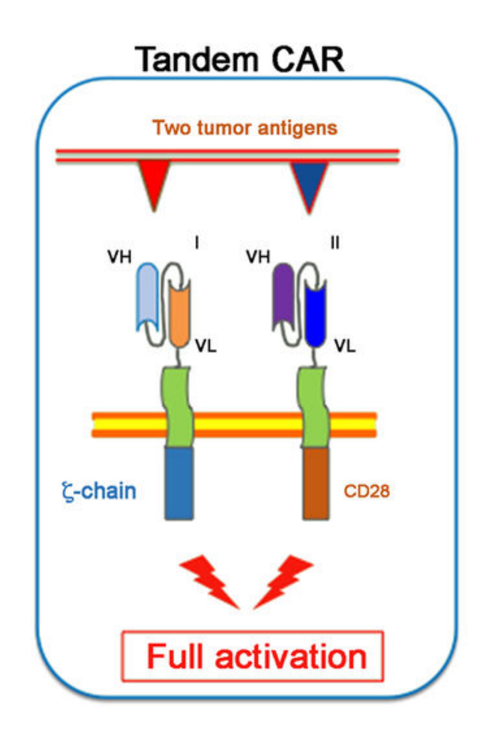


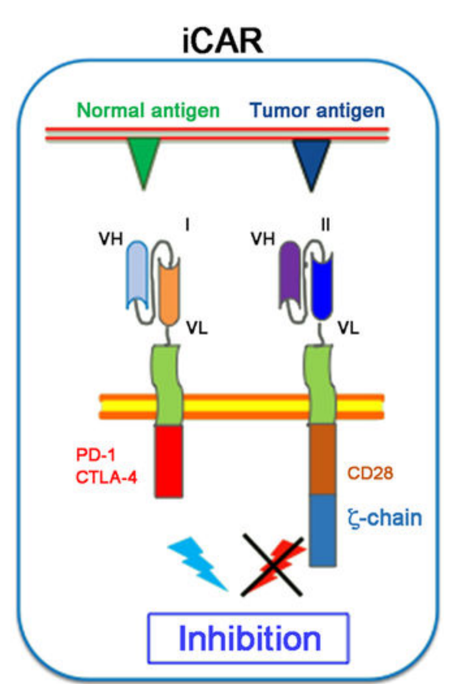

**شكل (٩٨) يبين عمل تعديل في خلايا الماكروفاج لتلتهم خلايا السرطان**

**٣-الخلايا التائية المعدلة لعلاج سرطان الدم:**

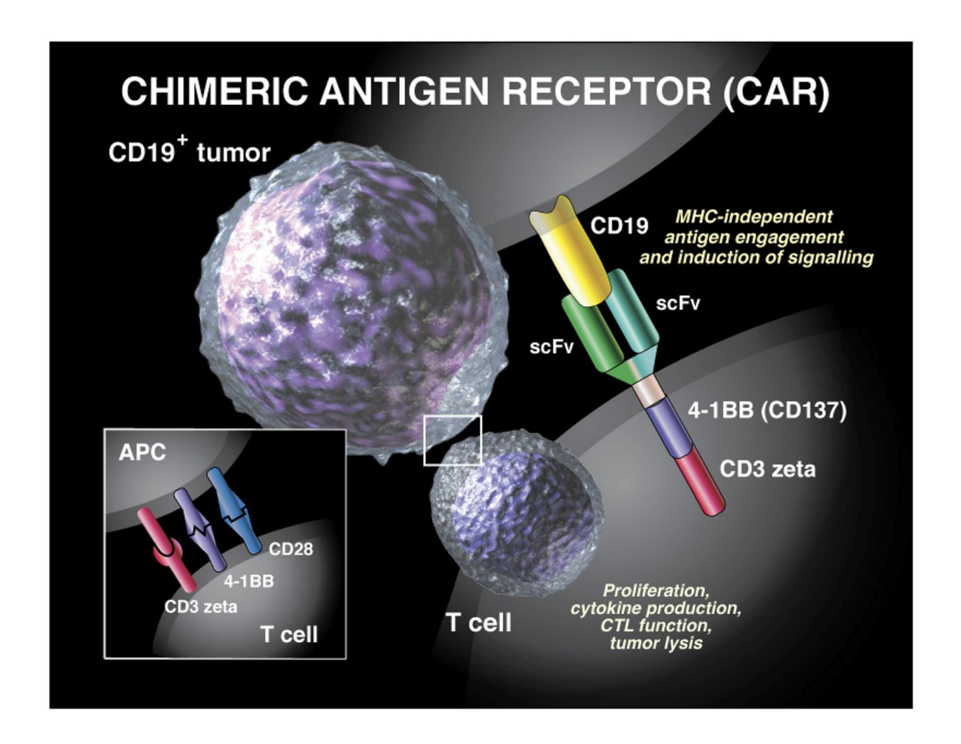
أول عقار لعلاج سرطان الدم الليوكيميا بالعلاج الجيني gene therapy توافق عليه وأجازته منظمة الغذاء والدواء FDA في أغسطس ٢٠١٧، هو «كيميريا kymriah (tisagenleucel)، ويمكن إستخدامه لعلاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد في الخلايا البائية B cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)، وذلك للأطفال والبالغين حتي عمر ٢٥ عاماً، حيث يتم العلاج بهذه الطريقة، عن طريق سحب الخلايا التائية من دماء المرضي، ثم تزويدها بجين يشفر لبروتينات عبارة عن مستقبلات انتيجينية هجينة كار-تي»كيميري Chimeric antigene receptors (CAR)، وتلك الانتيجينات الإضافية سوف تقوم بتوجيه الخلايا التائية كي تستهدف خلايا الدم السرطانية، وبعد عملية التعديل لخلايا المريض التائية خارج الجسم، يعاد حقنها في المرضي مرة اخري، وبالرغم من الأثار

الجانبية الشديدة التي قد تصاحب تلك الطريقة في العلاج، إلا انها تعتبر أمل للكثير في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد «الليوكيميا». أضاف الدكتور ستيفان جروب الذي عالج الطفل الاول بتقنية كار-تي CAR T cells في مستشفي الأطفال في فلادلفيا أن هذه التقنية مثيرة للغاية في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد، خاصة للأطفال الذين كانوا ليس لديهم أمل في الشفاء من هذا المرض الخبيث شكل (٩٩) وشكل (١٠٠).




شكل (٩٩) يبين خطوات تقنية كار-تي لعلاج سرطان الدم




**شكل (١٠٠) يبين دور مستقبلات الخلايا السرطانية والتائية في علاج السرطان**

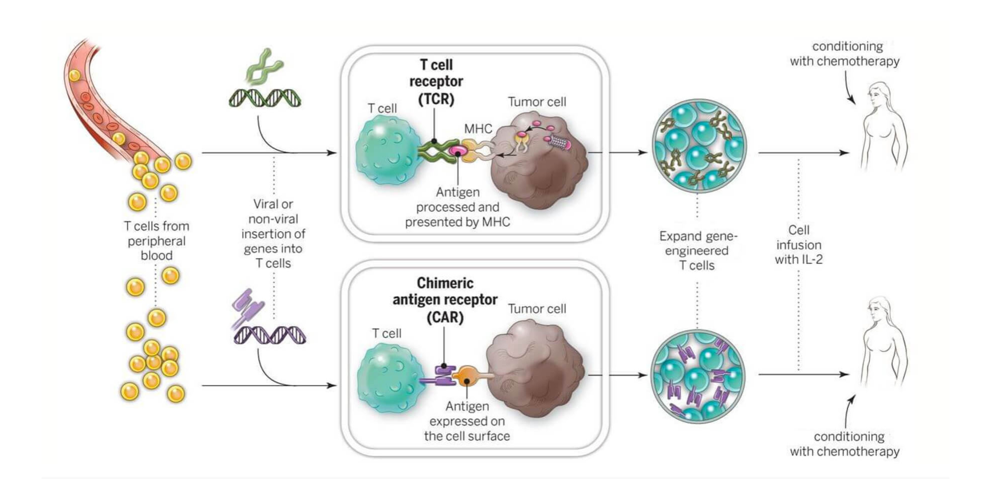
**ثانياً:علاج جيني مناعي لسرطان الدم وهندسة الخلايا التائية:**

في حالة فشل العلاجات التقليدية في حالات سرطان الدم «لوكيميا والليمفوما» فإن الحل يكمن في إستخدام العلاج الجيني، فقد نشرت مجلة Nature Medicine بحث في ٢٠ نوفمبر ٢٠١٧ كشف الباحثون فيه عن طريقة جديدة لعلاج سرطان الدم، إستخدم فيه باحثون من المعهد القومي للسرطان بأمريكا مزيجاً-كوكتيل-من العقاقير والتي أجيزت هذا العام (٢٠١٧) من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA، وهما عقار «كيميرا Kymirah» والتي يقوم بتصنيعه شركة نوفارتيس لعلاج سرطان الدم «لوكيميا» والعقار الثاني هو «يسكارتا

Yescarta» والمصنوع عن طريق «كيت فارما Kit Pharma» لعلاج سرطان الدم الليمفاوي، وعند إستخدامهما من قبل، كان يتطلب إستخلاص ملايين من خلايا المرضي التائية، لإعادة برمجتها-هندستها-من اجل مهاجمة وقتل خلايا السرطان، ثم إعادة حقنها مرة أخري في المرضي لتستهدف جزيء موجود علي خلايا سرطان الدم لوكيميا واللمفوما وهو بروتين CD19 ، ولما كان بعض المرضي لا توجد في خلايا السرطان-سواء لوكيميا أو ليمفوما-جزيءCD19 ، ومن ثم لا ينفع معهم العقاقير السابقة، كما ان بروتينCD19 ليس هو الهدف الوحيد أو نقطة الضعف الوحيدة في الخلايا السرطانية، حيث إكتشف الباحثون في تلك الدراسة وجود بروتين آخر يمكن للخلايا التائية مهاجمته وقتل خلايا السرطان من خلاله وهو بروتين CD22، لذلك فكر الباحثون في تلك الطريقة الجديدة في العلاج بإستخدام مزيج من العقاقير السابقة من اجل ضمان إستهداف أكثر من هدف-موضع بروتيني علي خلايا السرطان-سواءCD19 أوCD22بعد إعادة هندسة الخلايا التائية كي تقوم بتلك المهمة، ومن خلال الإختبارات علي المرضي، تبين للباحثين أن إستخدام جرعات كبيرة من الخلايا التائية والتي تم إعادة برمجتها جينياً كي تستجيب وتستهدف أكثر من موقع علي خلايا السرطان بإستخدام العقارين (كيميرا و يسكاريا)، فإن نسبة الشفاء تصل إلي ٧٥٪، والتي تستغرق فترة العلاج بها في المتوسط ستة أشهر، بما يعكس كفاءة تلك الطريقة الجديدة في العلاج شكل (١٠١).

## تطبيق جديد لتعطيل نشاط السرطان :

تمكن علماء من «ويستار» من اكتشاف طريقة جديدة تستهدف CTLA-4 والتي توقف عمل المناعة ضد السرطان ، وذلك عن طريق هندسة الخلايا المناعية وإدخال DNA لتكون قادرة على تكوين أجسام مضادة وحيدة النسيلة وهي DMAbs عن طريق التعديل الجيني . نشرت نتائج تلك الدراسة في شبكة الإنترنت في ابحاث السرطان في ٤ أكتوبر ٢٠١٨.




شكل (١٠١) يبين خطوات دمج مستقبلات خلايا تائية وسرطانية لعلاج السرطان

## تقليل الكوليسترول يزيد من كفاءة العلاج المناعي للسرطان:

دراسة جديدة أوضح خلالها باحثون من المعهد الإكلينيكي في كليفلاند للأبحاث والتعليم في أوهايو أن تقليل مستويات الكوليسترول يحسن بدرجة كبيرة من كفاءة علاج السرطان المناعي، والذي يتم خلاله إعادة هندسة خلايا المريض التائية تحت النوع Tc9 ، هذا النوع من الخلايا تبين أنه الأقوي في قتل خلايا السرطان مقارنة بأنواع الخلايا التائية الاخري. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Experimental Medicine في مايو ٢٠١٨.

المعروف أن خلايا Tc9 التائية تفرز بروتينات تسمي إنترلوكينات interleukin9 (IL9) تلك البروتينات عبارة عن جزيئات إشارة ولها خصائص ضد سرطانية. في تلك الدراسة إستطاع الباحثون من عمل صورة جينية gene

profiling للتعرف علي فتح عمل swiched on الجين بالخلية Tc9، ومن ثم مقارنة النتائج مع تلك الخاصة بتحت الأنواع subtypes من الخلايا التائية الأخري. ومن خلال النتائج، تبين للباحثين ان خلايا Tc9 هي الأكثر قوة وشراسة في قتل الخلايا السرطانية، وفي نفس الوقت هي الأقل في مستوي الكوليسترول عن الانواع الأخري، لذلك عندما قام الباحثون بخفض مستويات الكوليسترول في حيوانات التجارب قبل بدء علاجها من السرطان بإستخدام العلاج المناعي، فإن ذلك عمل علي فتح عمل مسارات التخلص من وقتل خلايا السرطان بكفاءة كبيرة، وذلك عن طريق حدوث زيادة كبيرة في التعبير عن الإنترلوكينات IL9.

## علاج السرطان مناعيًا بالأجسام المضادة وجزيئات النانو :

في دراسة جديدة لتحفيز الجهاز المناعي ضد السرطان بعلاج مشترك، استطاع باحثون من كلية الطب في أورلاندو بجامعة فلوريدا المركزية ونشرت في مجلة Once Immunology في أكتوبر ٢٠١٨ استخدم فريق الدراسة جزيئات النانو تسمى $PM_{21}$ من أجل تغيير التعبير الجزيئي للأورام مع استخدام أجسام مضادة لتعطيل عمل بروتين $PDL_1$ والذي يخدع به السرطان الجهاز المناعي معتبرًا الخلايا السرطانية خلايا عادية طبيعية وتلك الطريقة الجديدة فعالة وناجحة خاصة في حالة السرطان المنتشر في الدرجة الرابعة مثل سرطان المبيض .

الفصل التاسع




# العلاج الجيني وتطبيقاته

## مقدمة عن العلاج الجيني Gene therapy

لا يزال هذا النوع من العلاج في خطواته الأولى نحو الإنجازات الكبيرة، وإن كان قد تحقق من خلاله بعض النتائج الواعدة، فإن العلماء يعتبرونه أمل كبير في علاج بعض السرطانات. تتم تقنيات العلاج الجيني عن طريقالتعرف علي الجينات المعطوبة والتي يؤدي تعطيلها إلي حدوث السرطان، ومن ثم تستبدل بجينات أخري سليمة مما يستأصل السرطان من جذوره. علي سبيل المثال يقوم العلماء بتحديد الجين المعطوب والمسئول عن تكوين الإشارات التي تعطي الخلية الأمر بوقف الإنقسام، ذلك الجين يسمي «p53» ثم إستبداله بنسخة أخري له تكون فعالة ومن ثم تقوم بدورها في إعطاء الخلية الإشارات التي ينتج عنها توقف الخلية عن الإنقسام. والآن توجد بالأسواق عدد كبير من تلك الأدوية أو العقاقير قد وافقت عليها منظمة الغذاء والدواء FDA في الثاني عشر من يوليو ٢٠١٧، تلك تقوم بتعديل وتغيير خلايا المريض جينياً كي تظل تحارب المريض بالسرطان طيلة حياته، ولذلك تسمي «العلاج الحي living drug» والذي يعمل علي تقوية الجهاز المناعي، أحدث تلك العقاقير، هو عقار لعلاج السرطان الحاد في الخلايا البائية B-cell acute leukemia، والذي يستخدم للأطفال المصابين

وكذلك صغار البالغين من سن ٣-٢٥ سنة.

ولما كان السرطان مرض جيني، لذا فإنه من المثير والجاذب للإنتباه أن يتم علاج السرطان عن طريق التعديل أو الإستبدال أو الإصلاح الجيني، هذا الإتجاه أو النهج approach في علاج السرطان يتمثل في أنواع عديدة منها:

### أولاً: التحرير الجيني Gene editing

التحرير الجيني تعني إعادة كتابة تتابعات القواعد في الحمض النووي، والتي تعبر عن الشفرات المحتوية علي المعلومات، والتي بدورها سوف تترجم لبروتينات تقوم بوظائف ضرورية للخلية في الكائنات الحية، تتمثل عملية التحرير في إستخدام تقنيات غاية في الدقة أو النمنمة لتصحيح أو إستبدال أو حذف ما هو خطأ في «دي إن إيه».

### تقنية كريسبر كاس٩ للإستبدال والتعديل الجيني:

التحرير الجيني gene editing هو مجموعة من تقنيات التعديل الجيني، فيها يتم إعادة كتابة مادة الكائن الحي الوراثية، تلك التقنيات تفوق تقنيات الهندسة الوراثية في الدقة، ويستخدما الباحثون في علاج الامراض مثل السرطان وبعض الامراض الفيروسية الخطيرة التي تصيب الإنسان مثل الإيدز وفيروس الكبد سي، وأمراض خطيرة أخري.

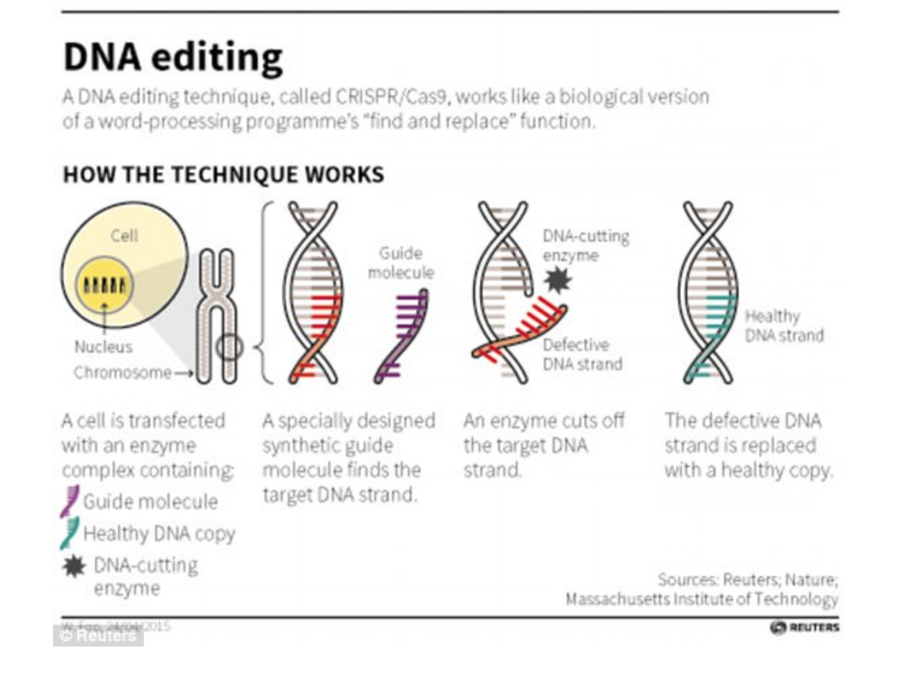
في هذا النوع من العلاج الجيني بإستخدام التصحيح أو التعديل الجيني، يتم وضع النسخ الصحيحة للجينات في الخلايا السرطانية بدلاً من الطافرة، والتي تقوم بوقف تسرطنها، وقد ظهرت حديثاً إستراتيجية للتعديل الجيني gene editing ويتم إستخدامها بتوسع الآن ومنذ ٢٠١٢،، حيث اكتشف العلماء قدرة هذه الإستراتيجية أو التقنية الخارقة فى قص وقطع الجينات بالحمض النووى في أماكن تم تحديدها مسبقاً، وتسمي تلك التقنية أوالطريقة «**كريسبر** CRISPR»

وهـي إختصـار للمصـطلحات « Clustered regularly intraspaced short palindromic repeats» والتي من خلالها يستخدم إنزيمات كمقصـات منمنمـة دقيقة-صغيرة جداً- تقطع ثم تلصق أو إستبدال، او إصلاح الجينات. يوجد منهـا الأحدث والأكثر إستخداماً وشيوعاً طريقة تسمي «كريسبر-كـاس٩ CRISPR-Cas9» والتي تعتمد علي إستخدام بروتين-إنـزيم-كـاس٩ في قطـع عنـد موضـع جيني أو تتابعات في القواعد المحددة، فيهاجم الإنزيم حمض الفيـروس النـووي، بالإضافة إلي إعتمادها أيضاً علي جزيئين بسيطين-أدلة-من أجل العثور موضـعين محددين من الحمض النووي بهدف التدخل لإصلاحه.

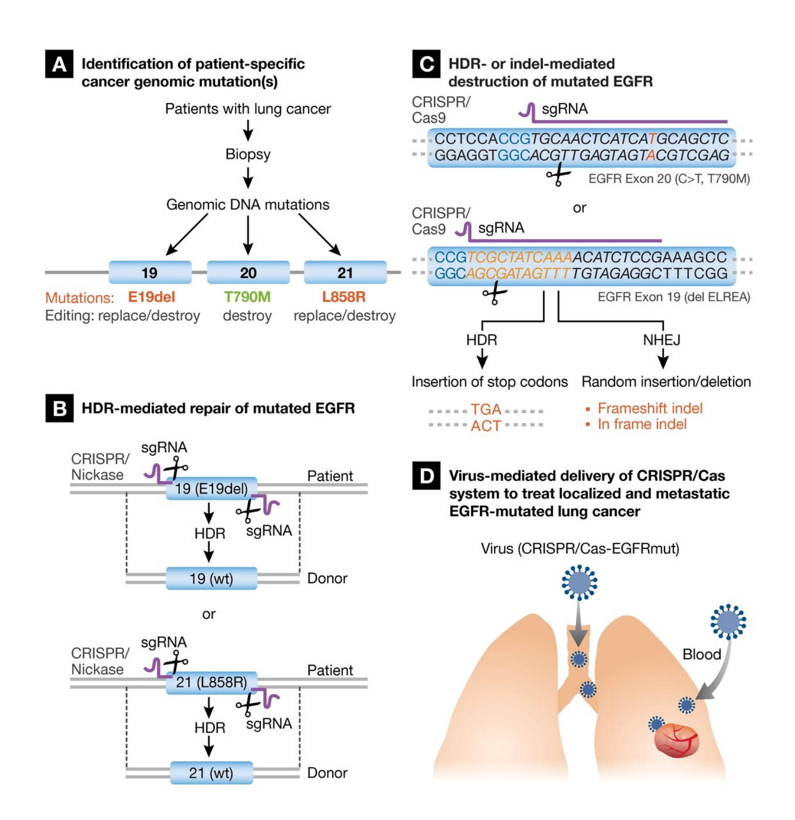
بدأت بعض الجهـات المتخصصـة بإسـتخدام تقنيـة «كريسـبر-كـاس٩» في أغراض علاجية، حيث أثبتت تكلفة أقل من الطرق الإخـري في التعـدي الجينـي، هذا إضافة أيضاً إلي سهولة إستخدامها. وتطبيقاً لأحد إستخدامات هذه التقنيـة في علاج السرطان، خاصة مرضي سرطان الرئـة النقـيلي ذي الخلايـا غيـر الصـغيرة، والذين فشلت معهم الطرق العلاجية الأخري، مثل العـلاج الكيمـاوي والعـلاج الإشعاعي، قام علماء صينيون من جامعة سيتشوان في تشـنجدو، بالحصـول عـلي الخلايا المناعية التائية T cells عن طريق سحب عينات دم من المرضي، ومن ثـم قاموا بتطبيق تقنية كريسبر-كاس٩، علي الخلايـا التائيـة، وإسـتطاعوا دمـج دليـل جزيئـــي molecular label قـــادر عـــلي تحديـــد التسلســـل الجينـــي-التتـــابع النيوكليوتيدي-النوعي علي كرموسوم مع إنزيم يمكنه قص هـذا الكروموسـوم في ذلك المكان من اجل تعطيل جين يقوم بالتشفير لبـروتين يسـمي PD-1 يعمـل في العادة علي تعطيل أو تثبيط قدرة الخلايا عـلي إطـلاق إسـتجابة مناعيـة immune response تتصدي لهجوم من الخلايا الأخـري، وبـذلك تـتم مضـاعفة الخلايـا محررة الجين في المعمل ومن ثم إعادة حقنـه في دم المـريض ثانيـة، حيـث يأمـل هؤلاء العلماء في أن تستهدف الخلايا المحررة جينياً الخلايـا الورميـة السـرطانية

وتثبطها ومقاومتها (شكل ١٠٢)، وشكل (١٠٣).

هذا وقد نشرت مجلة Nature في عددها على الشبكة الدولية في ٧ أغسطس ٢٠١٧، دراسة جديدة عن تعريف الجينات الضرورية لعلاج السرطان المناعي- خاصة سرطان الجلد الميلانوما، في تلك الدراسة تم إستخدام المكتبة الجينومية لإستخدامها في تطبيق إستراتيجية «كريسبر CRISPR-Cas9، حيث بتلك المكتبة حوالي ١٢٣ ألف حمض RNAs مفرد الخيط الأرشادي، كما بها بروفيل للجينات الغير موجودة في خلايا السرطان والتي تعوق عمل الخلايا المناعية التائية +CD8.




**شكل (١٠٢) كيفية عمل طريقة التعديل الجيني كريسبر**




شكل (١٠٣) علاج سرطان الرئة بالتعديل الجيني عن طريق تقنية كريسبر

## تقنية كريسبر لعلاج مرض الثالاسيميا:

أنيميا البحر المتوسط أو الثالاسيميا هو مرض وراثي مدمر للصحة ويؤدي للوفاة، حيث انه يسبب فشل في اعضاء الجسم وضعف العظام، ويتسبب عن عطب أو عيب في أحد الجينات مما يمنع الجسم من إنتاج الهيموجلوبين. لذلك قام باحثون يقودهم «روبين لوفيل بادج» من معهد فرانسيس كريك في وسط لندن بإستخدام تقنية كريسبر لعلاج مرضي الثالاسيميا، حيث قاموا بسحب خلايا

جذعية من نخاع عظام المرضي، ثم حقنوها ببروتين (إنزيم في كريسبر) ومن ثم يقوم الإنزيم بقطع الجين المعطوب بدقة كبيرة دون التأثير علي باقي الجينوم. وبعد إتمام عملية الإصلاح الجيني قام الباحثون بإعادة حقن المرضي بالخلايا الجذعية المعدلة علي أمل أن تتضاعف تلك الخلايا الجذعية في الجسم من إنتاج الهيموجلوبين الكافي للجسم شكل (١٠٤).

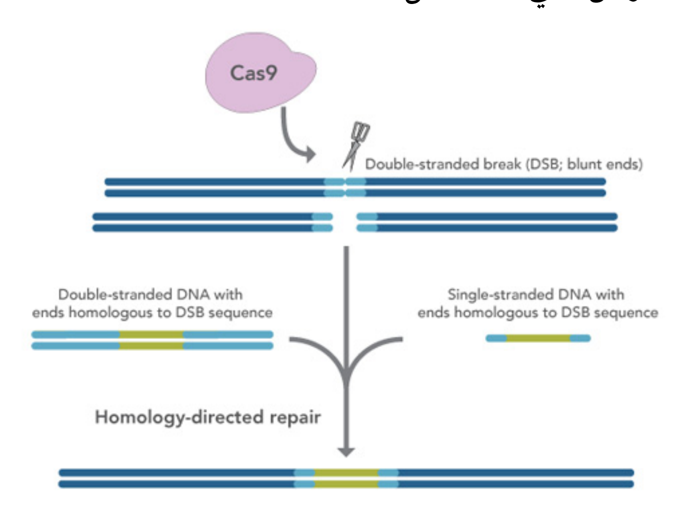



**شكل (١٠٤) صورة تبين شكل للتعديل الجيني بالقطع الإنزيمي**

## كريسبر في صورة جديدة لعلاج مرض حثل دوشين العضلي:

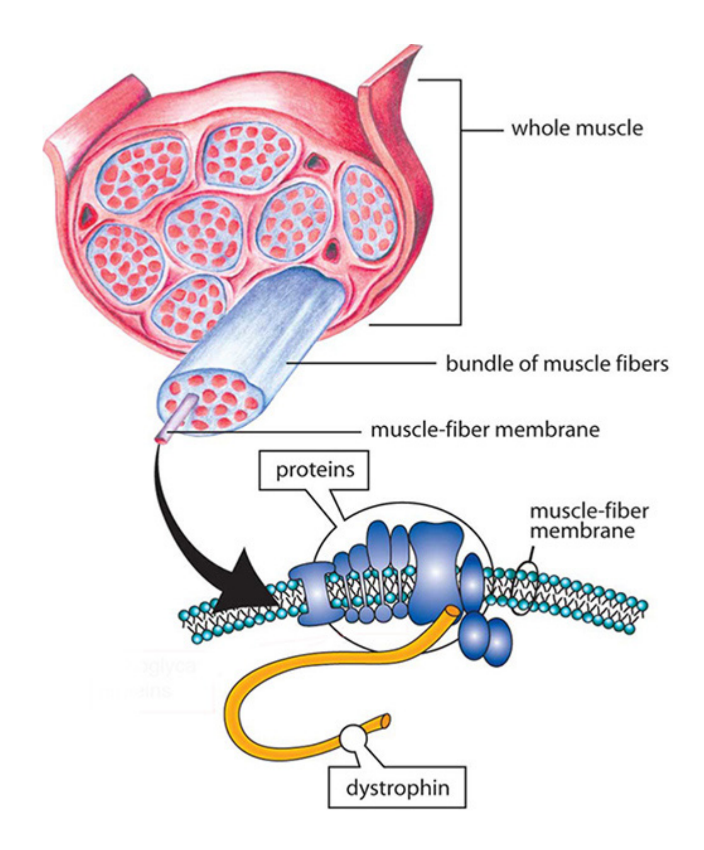
قام علماء من المركز الطبي في UT Southwestern بتطوير تقنية جديدة لإستراتيجية التعديل والإصلاح الجيني «كريسبر CRISPR» والتي من خلالها تمكنوا من إصلاح وتعديل الخطأ الناتج عن غالبية الطفرات وعددها ثلاثة آلاف والتي تسببت في مرض حثل دوشين العضلي Duchenne muscular dystrophy (DMD) وذلك من خلال قطع في مكان واحد في «دي إن إيه» المرضي. إستطاع العلماء من إختبار تلك التقنية الجديدة علي أنسجة عضلات

قلب المرضي، وكانت النتيجة هو نجاح تلك التقنية في علاج-بصورة منفردة-لكل جزيء في طفرة كل جين يساهم في المرض. كما تعطي تلك التقنية الفرصة لإكتشاف أفاق جديدة في العلاج الجيني والتعديل الجيني للأمراض الوراثية الأخري والتي تحتاج لإصلاح الخلل في الجينات أو تعديل بالجينات نتيجة الطفرات. يعتبر مرضDMD من الأمراض النادرة، يصيب أساساً ويؤثر في الأولاد-ونادراً ما يصيب الإناث- بسبب عيوب في الجين المسئول عن التشفير لتكوين بروتين الديستروفين، تلك العيوب تؤثر علي ٧٩ من الإكسونات التي يتكون منها الجين، فتؤدي إلي تحطم في الهيكل البروتيني للعضلات والتي تبدأ من عضلات الحوض وتنتشر في باقي العضلات ومنها عضلات القلب، ومن ثم تؤثر علي توازن المريض حيث يفقد إتزانه، بسبب تحطم في عضلات جدار الصدر، والتي تقوم بدور في المقدرة علي التنفس في حالتها الطبيعية، بما يؤدي إلي موت أغلب المصابين-في منتصف العمر وتقريباً عند سن ٣٠ عاماً، ولا يوجد عقاقير لعلاج هذا المرض حتي الآن شكل (١٠٤).




**شكل (١٠٤) يبين آلية عمل تقنية كريسبر في علاج مرض حثل دوشين العضلي**

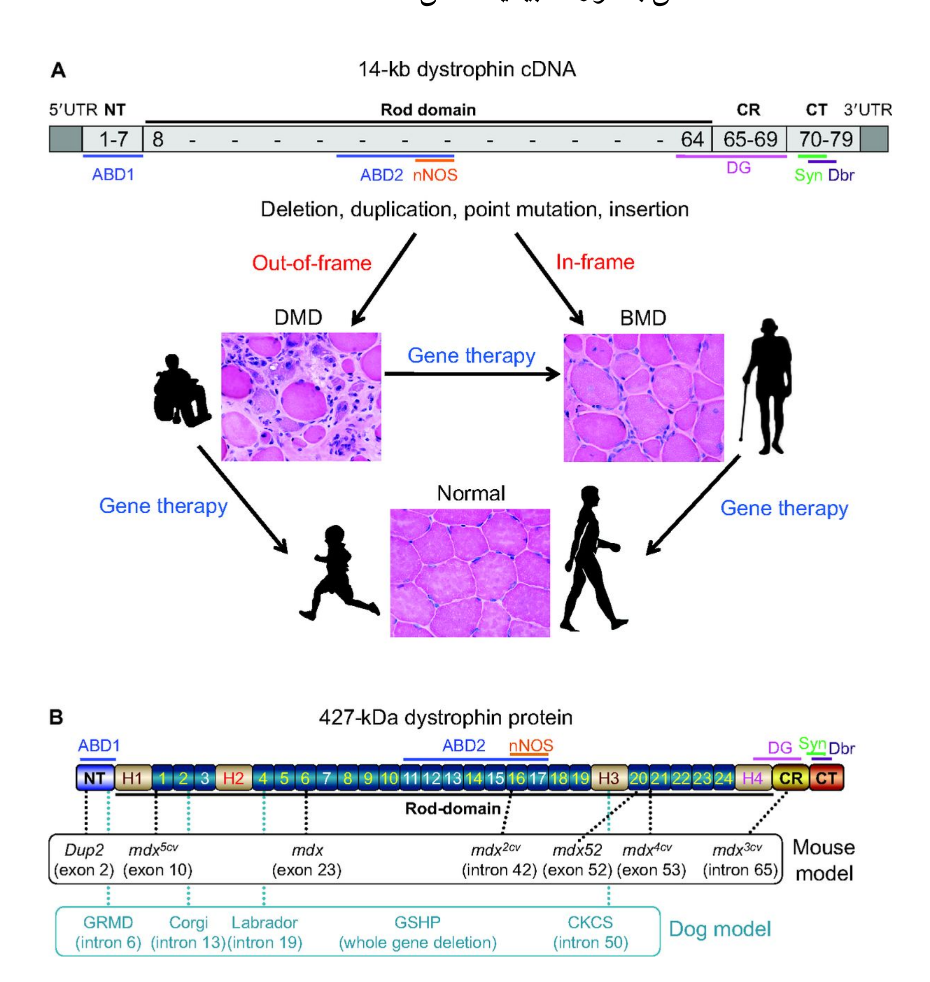
الإستراتيجية الجديدة في تلك الدراسة تعمل علي تحفيز عملية الإصلاح - الجراحة-الجيني بدقة كبيرة لما هو معطوب بجينوم مرضيDMD ، كما تعمل علي تصحيح أخطاء التتابعات في«دي إن إيه» الجينوم والتي تسببت في أمراض مدمرة مثلDMD والذي ينتج عن عطب في جين «ديستروفين dystrophin gene »، هذا الجين يشفر لبروتين يسمي ديستروفين والذي يقوم بتقوية ألياف العضلات. خلال تلك الإستراتيجة، وتقنية كريسبر والتي تساعد في علاج وإصلاح وكذلك تصحيح غالبية الثلاثة آلاف نوع من الطفرات في الجين المسبب لمرضDMD . يعتمد عمل تلك التقنية علي تطوير ١٢ خيط «آر إن إيه RNA» والتي تعمل تلك الخيوط أدلة تساعد في البحث والإشارة إلي الطفرة «البقع الساخنة» علي طول جين«ديستروفين dystrophin gene » ، حيث تقود إنزيم يسمي «Cas9» والذي يقطع في جزء خاص من«دي إن إيه» التي بها الجزء المعطوب، ومن ثم يستهدف العلماء وتحديداً ١٢ مكان لأجزاء ملتصقة، ومتجنبين التصحيحيات أو الإصلاحات الجينية العشوائية. والنتيجة حدوث إنقاذ لوظيفة القلب للدرجة التي تقترب من الحالة الطبيعية (٦٠٪) والتي تقترب لما هو في قلب الأصحاء شكل (١٠٥). نشرت تائج تلك الدراسة في مجلة Science Advances، وذلك في ٦ فبراير ٢٠١٨.




**شكل (١٠٥) علاج مرض حثل دوشين العضلي بالتعديل الجيني بتقنية كريسبر**

إعتمدت تلك الدراسة علي ما سبق من أبحاث تتعلق بتقنية «كريسبر» والتي قام بها الدكتور «إريك أولسون» من ٢٠١٤، و ٢٠١٦، و٢٠١٧. في تلك الأبحاث السابقة تقوم تقنية كريسبر كاس٩ «CRISPR-Cas9» بتصحيح طفرة واحدة فقط بالجين المسبب لمرض DMD في الفئران. في تلك الدراسة الجديدة والتي كشفت عن تقنية كريسبر الجديدة، تقوم بإصلاح مدي واسع من الطفرات في الخلايا البشرية، عن طريق حذفها للمناطق الشاذة الملتصقة في«دي إن إيه» بجينوم مرضي DMD والمتعلقة بإعطائها تعليمات للآلية بناء بروتين الديستروفين،

وبمجرد نجاح التعديل الجيني، فـإن التعبيـر الجينـي أو شـفرة البـروتين تكـون صحيحة بدون عيوب او نقص، ومن ثم يتكون بروتين ديستروفين المحفز لوظيفة أنسجة العضلات للعمل بصورة طبيعية شكل (١٠٦).



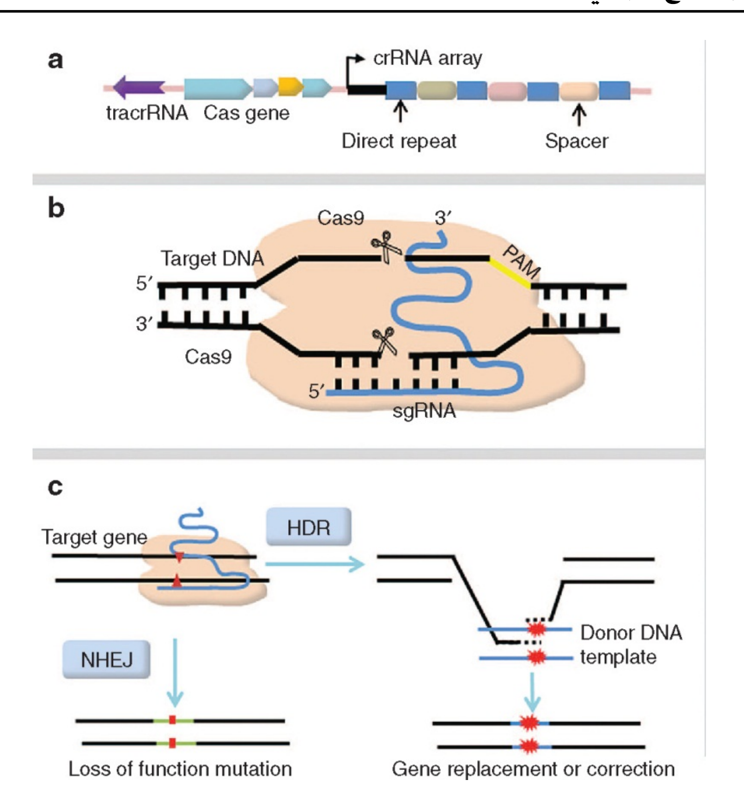

شكل (١٠٦) يبين العلاج الجيني لمرض حثل دوشين العضلي

## دراسة جديدة عن إستخدام كريسبر في علاج مرض الحثل العضلي:

لأول مـرة إسـتطاع علمـاء مـن UT Southwestern Medical Center بإستخدام تقنية التعديل الجيني من قطع جين منفـرد Single-cut gene-editing بهدف علاج الاطفال المصابة بمرض حثل دوشين العضلي، بما يمكن بعـد ذلـك من الحفاظ علي بروتين الديسـتروفين dystrophin. إسـتخدم البـاحثون في تلـك الدراسة فيروس أدينو المرتبط AAV كناقل لتوصيل جين بتقنية كريسبر إلي إكسون يسمي exon51 وهو واحد من أصل ٧٩ إكسون تكون جين الديسـتروفين، ومـن ثم يتم تعديل الجين وإستعادة بروتين ديستروفين في عضل الأطفال المصـابة بمـا يحقق نجاحاً بمعدل ٩٢٪ في عضـلات القلـب، و ٥٨٪ في العضـلات الأساسـية للتنفس.

## تعديل في تقنية كريسبر تقطع الطفرات بدقة كبيرة:

الامراض الناجمة عن الشذوذات الجينية نتيجـة مـا يحـدث مـن طفـرات يـتم علاجها جينياً بنجاح كبير بالإصـلاح والتعـديل الجينـي، وفي تلـك الدراسـة قـام باحثون من جامعة أوساكا بالكشف عن تقنية جديـدة معدلـة مـن تقنيـة «كريسـبر CRISPR-Cas9» تسمي «تقنية القطع الواحد في الجين الهدف والواهب Single Nicking in the target Gene and Donor (SNGD)»، شـكل (١٠٧). ونشرت نتـائج الدراسـة في مجلـة «أبحـاث الجينـوم Genome Research» في ٢٠١٧.

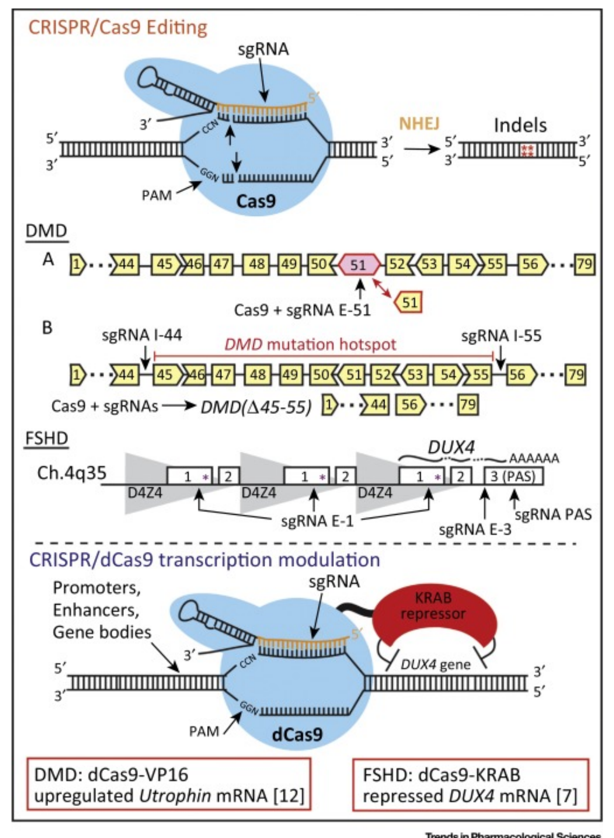



**شكل (١٠٧) يبين التعديل في تقنية كريسبر في العلاج الجيني**

المعروف أن تقنية«كريسبر CRISPR-Cas9» يتم خلالها حذف أو تعـديل أو إصلاح جيني بإستخدام أجزاء قصيرة من الحمض النووي «آر إن إيه RNA» تسـمي «short guiding RNS (sgRNA)» تعمل أدلة markersللبحث عن الجين الهـدف جزء من «دي إن إيه» ومن ثم تشير إليه كي يقطع الإنزيم فيه، حيث يشقه إلي جـزئين، ومن ثم تقوم الخلية بعد ذلك بإصلاح ما نجم عن ذلك من تلف وذلك بإعادة إلتحام الجزئين مرة ثانية-بعدما حدث مـن تعـديل-لكـن كريسـبرCRISPR-Cas9 تتـرك بعض الطفرات الغير مقصودة. وتمتلك الخلايا وسـائل دقيقـة للإصـلاح تسـتخدم

فيها«دي إن إيه» واهب donor يستخدم كقالب template لإصلاح التلف في«دي إن إيه» ، هذا القالب يعمل مثل المخطط الأزرق molecular blueprintبما يسمح للخلايا بإتمام عملية الإصلاح الجيني بدقة كبيرة. وعن طريق إمداد الخلية بمخططات زرقاء كثيرة-قوالب كثيرة-تحتوي تتابعات أخري مختلفة، بها«دي إن إيه» غريب للخلية، تحدث عملية الإصلاح في الجينات المعطوبة.

تلك الطريقة الجديدة المعدلةSNGD تتبط بصورة كبيرة وتقلل الطفرات الغير مقصودة مقارنة بالطريقة التقليدية، والتي قد يحدث خلالها أخطاء ضارة بنسبة أكثر من ٩٠٪، في المقابل فإنه في تقنيةSNGD فإن الأخطاء لا تتجاوز نسبة ٥٪ طول الوقت شكل (١٠٨).

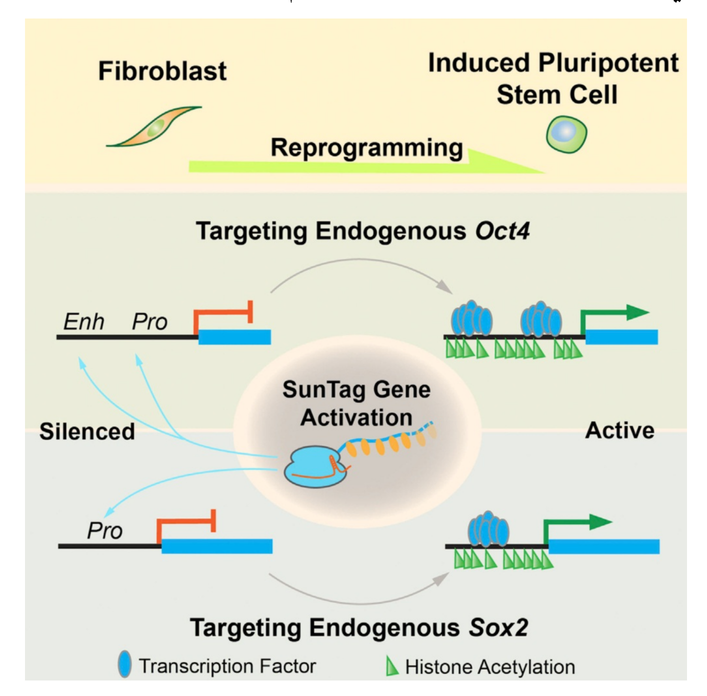



**شكل (١٠٨)**

**يبين إصلاح الطفرات بتقنية كريسبر**

## تخليق أول خلايا جذعية بإستخدام كريسبر للتنشيط الجيني:

لأول مرة إستطاع باحثون من معهد جلادستون من تخليق خلايا جذعية من خلايا الجلد عن طريق إستخدام تقنية كريسبر للتنشيط والتعديل الجيني، وقد نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «Cell Stem Cell» وذلك في ١٨ يناير ٢٠١٨. هذه الطريقة الجديدة سوف تساهم بشكل كبير في إنتاج نوع من الخلايا المفيدة، وكذلك يعطي رؤية أوسع علي عملية إعادة برمجة الخلايا لتحويلها إلي خلايا جذعية كي يتم إستخدامها كمفتاح في علاج الحالات المستعصية مثل فشل القلب ومرض باركنسون والعمي، كما تفيد أيضاً في إستخدام الخلايا الجذعية الناتجة كنموذج مثالي تساعد في دراسة الأمراض وكاداة هامة لإختبار العقاقير الجديدة علي الخلايا البشرية بدلاً من إستخدام حيوانات التجارب شكل (١٠٩).




**شكل (١٠٩) يبين إستخدام تقنية كريسبر لتخليق خلايا جذعية من خلايا جلدية لإستخدامها في العلاج**

في تلك الدراسة إكتشف الباحثون أن بمقدورهم تخليق خلايا جذعية induced pluripotent stem cells (iPSCs) وذلك بعد معاملة خلايا الجلد بأربعة بروتينات تسمي «عوامل النسخ transcription factors». وظيفة عوامل النسخ هي تعطيل عمل الجينات التي تعبر بخلايا الجلد في الوقت نفسه تقوم بتنشيط وتشغيل الجينات-تفتح عمل-الجينات المرتبطة بالتعبير في الخلايا الجذعية وهي جينات Sox2. Oct4 . حيث دور تقنية كريسبر هو تنشيط عمل أي من Sox2. Oct4 ومن ثم تحويلها إلي خلايا معادة البرمجة، فيتم برمجة الخلايا إليiPSCs بالإستعانة بعوامل النسخ الأربعة، أحد تلك العوامل يستهدف آلاف المواقع علي الجينوم بالخلية ومن ثم يغير التعبير الجيني في كل موقع يستهدفه.

## الأخطاء التي قد تصاحب تقنية كريسبر:

تصاحب التقنيات الدقيقة أيضاً بعض الأخطاء أو العيوب، مما يجعلها ليست مطلقة المثالية، حيث أنها قد تعمل بصورة جيدة في بعض الخلايا وتفشل في خلايا أخري. فحينما يصل الإنزيم المستخدم في تقنية كريسبر للمكان المناسب الذي سوف يؤدي فيه وظيفته في عملية الإصلاح، فتكون النتيجة مختلفة من خلية إلي أخري، حيث أن كريسبر يستطيع في إحدي الخلايا إصلاح نسختين من الجين الذي حدثت فبه طفرة، في المقابل فإنه يستطيع فقط إصلاح نسخة واحدة في خلية أخري، وهو أمر غاية في الأهمية خصوصاً إذا كان المطلوب إستخدام هذه التقنية في علاج مرض وراثي ناتج عن وجود نسخة واحدة من الجين الطافر. هذا إضافة إلي أنه توجد مشكلة شائعة خلال تطبيقات كريسبر، تلك المشكلة تتمثل في حدوث الإصلاح أو التحرير الجيني في المكان الخطأ في «دي إن إيه»، والتي قد تكون من الخطورة بمكان بحيث أنها قد تعطل-توقف عمل-جينات سليمة وضرورية أو حمض نووي يقوم بعملية تنظيمية. من ضمن مشاكل تطبيقات تقنية كريسبر في تلك الدراسة الجديدة هي:

### ١. إستخدام تقنية كريسبر قد تسبب السرطان:

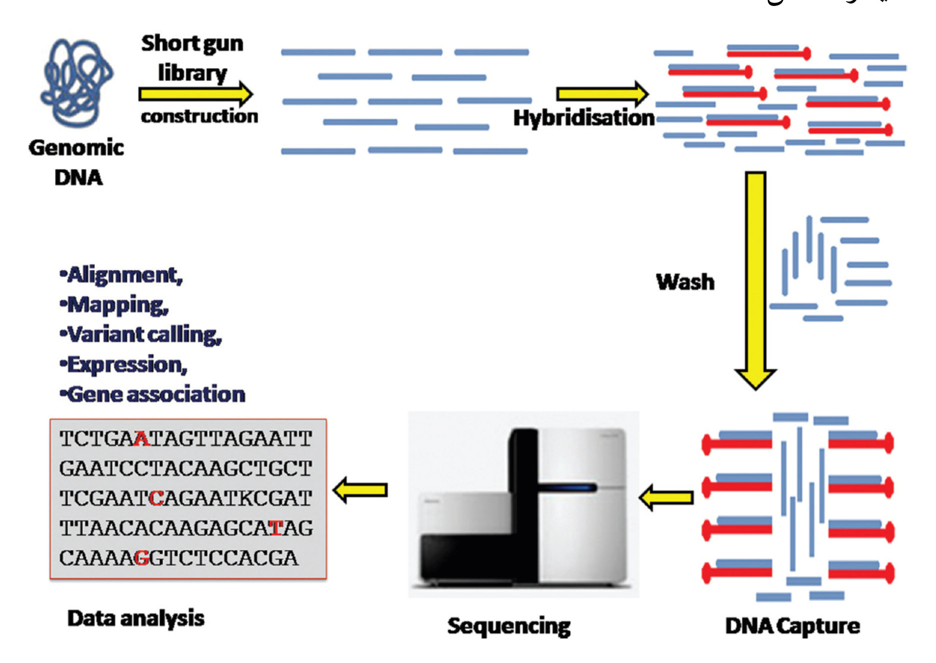
تقنية كريسبر كاس٩ والتي يستخدمها الباحثون للوقاية من السرطان قد تسبب السرطان، هذا ما خلصت له دراسة جديدة من أن إستخدام تقنية التعـديل الجينـي كريسبر كاس٩ نتج عن تطبيقها حدوث السرطان في حيوانات التجارب والخلايـا البشرية، فقد نشرت مجلة «الطـب الآن Medicine Now» يونيـو ٢٠١٨ بحثـان أكد الباحثون من خلال نتائجهما أن آلية التعديل الجيني gene editing تعمل علي تحفيز والإسراع مـن مخـاطر حـدوث السـرطان، وذلـك بسـبب تشـتيت الآليـة الخلوية الغاية في الدقة.

أحد البحثين قام بإجراءه باحثون من معهد كارولينكـا في سـتوكهولم بالسـويد، وجامعة هلسنكي في فنلندة، خلصت نتائج البحث إلي أن إسـتخدام تقنيـة كريسـبر كاس٩ CRISPR-Cas9 في تعديل دي إن إيه DNA الخلايا قد يكون له نتائج غير مرغوبة أو سيئة، حيث أنه عندما تـم تطبيـق تلـك التقنيـة الخلايـا البشـرية وجـد الباحثون أنها تحفز بروتين p53 المرتبط بجزيء دي إن إيه DNA، ومن ثم عنـدما يتواجد هذا البروتين ويصبح نشطاً وفعالاً، فإنه سوف تعمل مباشـرة عـلي إزدواج في دي إن إيه DNA خاصة في الأماكن التي تقطع فيها كريسـبركاس٩، ممـا يتبعـه تقليل أو الإبطاء-تثبيط-في فعالية آليـة التعـديل بـالجينوم، بمـا يعنـي أن كريسـبر كاس٩ تعمل فقط بكفاءة جيدة عند غياب بروتين p53 بالخلايا وفي الحالة التي لا يمكنهـا مـن تنشـيط بـروتين p53، ومعـروف أن هـذا البـروتين يثـبط الأورام السرطانية، لذا فإن غيابه أو تعطيل عمله يؤدي حتماً إلي تضاعف الخلايـا بصـورة غير طبيعة ومن ثم تصبح سرطانية. لذلك نصـح البـاحثون في تلـك الدراسـة مـن النظر وكذلك الحذر عند علاج الجينوم بآلية التعديل الجيني مثل كريسبر كاس٩، وذلك تجنباً لزيادة مخاطر حدوث السرطان.

***

## ٢. تقنية كريسبر والدفع الجيني:

الدفع الجيني هو القدرة علي دفع جينات معينة-غالباً لأغراض تفيد الإنسان- خلال مجموعة كاملة من الكائنات الحية. تقنية الدفع الجيني تلك بما لها من هذه الخاصية تؤدي إلي حدوث تغييرات سريعة في الجماعات التي تتكاثر جنسياً. نجح العلماء في الجمع بين تقنية كريسبر وتقنية الدفع الجيني لزيادة كفاءة نقل وتعـديل الجينات إلي النسل، حيث انه وبمجرد إتمام تلك التغيرات الجينية تنتشر بعد ذلك ذاتياً في الأجيال المتلاحقة، مما يعده البعض عيباً خاصة أن الأمر قـد يخـرج عـن السيطرة شكل (١١٠).



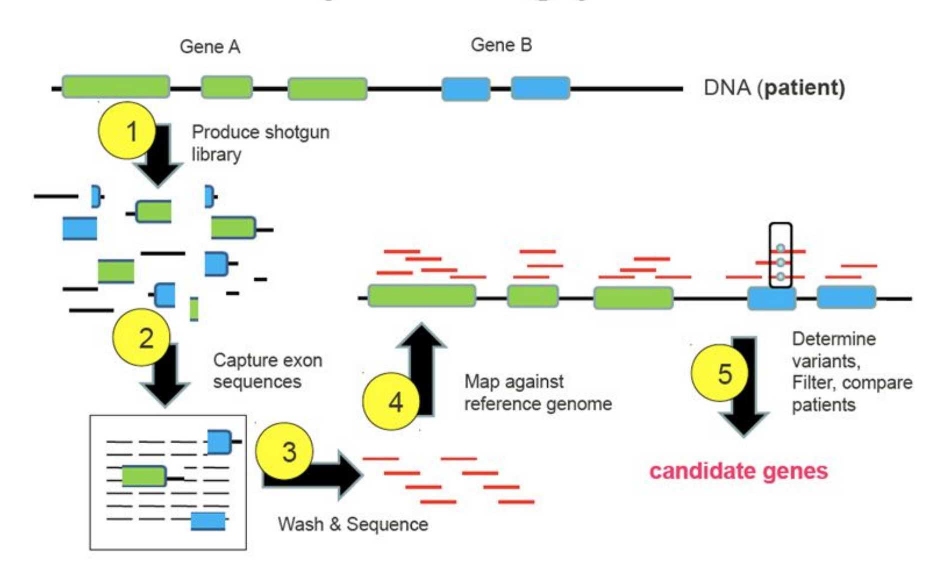

شكل (١١٠) يبين الدفع الجيني بإستخدام تقنية كريسبر

## ٣. تقنية كريسبر والإكسوم:

عندما لا تتطلب الحاجة لإستبدال الجينات أو إزالتها، وإنما المطلوب هو تثبيط نشاطها فقط، لذلك فكر العلماء في إستخدام تقنية كريسبر لإتمام ذلك، بما يسهل السيطرة علي تقنيات التحرير الجيني. توجد تقريباً ٥٤ طفرة في جينات الإنسان العادي، تلك الطفرات تبدو وكأنها تسبب لحاملها المرض، أو تؤدي لهلاكه، لكن ذلك لا يحدث. من خلال الفحصوات كشف الباحثون عن وجود خلل وراثي لإحدي الفتيات ذات ٢٦ عاماً «سونيا فالاب» وذلك لأنها تحمل نسخة من جين بروتين البريون (بروتينات مسببة للأمراض وتخلو من الحمض النووي) هذا الجين هو« PRNP» هذا البروتين يؤدي لتشوه بالمخ ويدمره ويؤدي للوفاة، وحينما عملت «سونيا فالاب» أنها تحمل-بالوراثة-طفرة تسمي D178N، أصيبت بالهلع خاصة أن والديها قد توفيا بسبب مرض «الأرق العائلي القاتي» ومسببه البريون، وهذا المرض يبدأ في الظهور في المتوسط عند عمر ٥٠ عاماً، لذلك إنشغلت سونيا بما إذا كانت طفرةD178N تؤدي حتمياً للإصابة بمرض الأرق العائلي القاتل. ومع تقدم تقنيات الكشف عن الجينوم وما يحمله من جينات وطفرات، كشفت وأظهرت العديد من الدراسات عن حقيقة الطفرات وما إذا كانت ضارة أو حميدة.

الإكسوم هي تجميع لتتابعات-تسلسلات-في منطقة تشفير البروتينات في الجينوم، وهي من أكثر تحوي أكثر من ٦٠ ألف شخص في قاعدة بيانات واحدة ومن ثم تسمي رابطة تجميع الإكسوم ExAC، بحيث تسمح للباحثين بمقارنتها، وإظهار التباينات الموجودة بها، بما يساعد العلماء في الكشف عن العلاقة الحقيقية بين دور الجينات والأمراض الوراثية، وما تقوم به العديد من الجينات وآلية إنتاجها للبروتينات. تمثلExAC قاعدة بيانات للعديد من الجينات من خلال معدل تكرار الطفرات، وتقدم المعلومات للعائلات أوالأسر التي لها تاريخ

في المرض الوراثي عن دور بعض الجينات في الأمراض، خاصة في الحالات التي بها طفرات نادرة مثل طفرةD178N ومن ثم يمكن الوقوف علي حقيقة الإصابة بالمرض من عدمه من أجل إيجاد حلول وعلاجات منسبة أو مواجهة تلك المشكلات علي خلفية علمية مؤكدة شكل (١١١).




شكل (١١١) يبين الأكسومات والتكرارات الجينية

## ٤. التعديل الجيني للأمراض الوراثية قبل الولادة:

لأول مرة يتم بنجاح إستخدام إثنين من تقنيات التعديل الجيني هما «كريسبر كاس٩ CRISPR-Cas9» و «طريقة التعديل الجيني علي مستوي القاعدة base editor3 (BE3)» وذلك لمنع ظهور المرض الوراثي وهو «إضطراب الأيض المميت» في حيوانات التجارب قبل الولادة، بما سوف يمهد الطريق لعلاج

أمراض الإنسان الوراثية في الأم قبل ولادة الطفل، تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من مستشفي الأطفال في فيلادلفيا CHOP بالإشتراك مع باحثون من كلية بيريلمان للطب في بنسلفانيا ونشرت نتائجها في مجلة Nature Medicine في الثامن من أكتوبر ٢٠١٨.

إستخدم فريق البحث تقنية كريسبر كاس٩ مع تقنية BE3 للتعديل الجيني في آلام قبل الولادة من أجل تقليل مستويات الكوليسترول عن طريق إستهداف الجينات المنظمة لها، بالإضافة إلي توقف موت الأجنة في الفئران المهندسة عن طريق الطفرة المسببة لمرض وراثي مميت يحدث تاثيره في خلايا الكبد يسمي hereditary tyrosinemia type1 (HT1) ، هذا المرض يظهر في الإنسان خلال مرحلة الطفولة وفي الغالب يتم علاجه عن طريق الأدوية، مثل nitisinnone مع نظام غذائي صارم، وقد يتعرض الطفل المصاب عند فشل العلاج لفشل كبدي أو سرطان في الكبد، لذا فإن إستخدام تلك الطريقة الجديدة في العلاج، سوف تفتح الطريق للتغلب علي المرض وكذلك أمراض وراثية أخري. إستخدم الباحثون فيروس أدينو كناقل لتوصيل كريسبر كاس٩ وBE3 خلال العلاج الجيني، والذي أثبت كفاءة مقارنة بجزيئات النانو من الدهون، حيث قد تسبب إستحثاث مناعي غير مرغوب.

**ثالثاً:العلاج الجيني المناعي immunotherapy**

خلال هذا النوع من العلاج، يتم مثلاً حقن «خلايا إنترليوكين IL-2» بدلاً من حقن المادة التي تفرزها تلك الخلايا وهي IL-2 كما سبق في العلاج المناعي للسرطان، والخلايا تقوم بتحفيز الجهاز المناعي بإستمرار في مكان السرطان، ولا نحتاج لحقن IL-2 بإستمرار.

**رابعاً:العلاج الجيني الإنتحاري suicide gene therapy**

في هذا النوع من العلاج، يتم حث الخلية السرطانية علي الإنتحار، عن طريق

وضع الجينات بقليل من الخلايا بمكان وجـود السـرطان، تلـك الجينـات تُشـفر encode لـبعض البروتينـات تقـوم بتحفيـز ودفـع لتوصـيل الأدويـة إلي أمـاكن أوأعضاء مختلفة بالجسم مهمة كالكبد أو الكلي، ومن ثم يتم إمتصاصـها، وتقـوم بعد ذلك إنزيمات الجسم بتكسير تلك الأدوية إلي أجزاء فعالة (مركبات ثانويـة)، والتي يُعاد امتصاصها بدورها مـرة أخـري حيـث تقـوم بـدورها في قتـل الخلايـا السرطانية، ثم تغادر الجسم بعد قيامها بمهمتها.

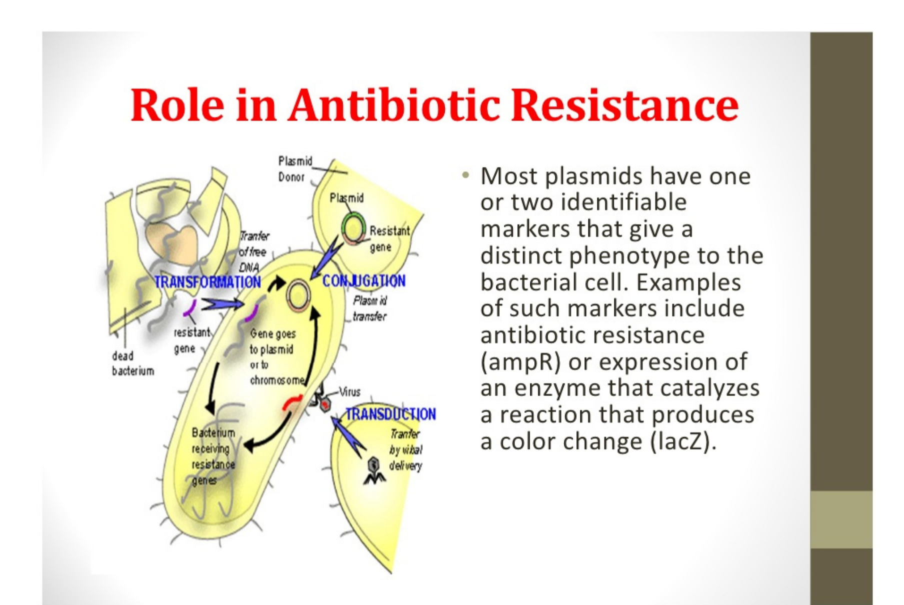
## بعض التطبيقات علي العلاج المناعي:

### ١-علاج جيني للبكتريا التي تصيب الإنسان والمقاومة للمضادات الحيوية:

مع الإزدياد الكبير في أنواع البكتريا التي تقاوم تأثير المضادات الحيوية عليهـا في العالم اجمع، بما يمثل تهديد ومشكلة كبيرة والتي حسب تقـارير منظمـة الصـحة العالمية WHO سرعان ما تتفاقم وتزداد سوءاً بمرور الوقت، حيث يتوقع أن تصل أعداد الموتي من البشر إلي ٥٠ مليون بحلـول عـام ٢٠٥٠، وذلـك إذا لم يكتشـف العلم حلولاً جديدة لحل تلك المشكلة. ولأن المضادات الحيوية تقوم بدور غاية في الأهمية، خاصة عند إجراء العمليات الجراحية وفي حالـة عـلاج السـرطان، وفي الإصابات الميكروبية الخطيرة، فإذا ظهرت انواع من البكتريـا ممرضـة ولا تتـأثر بأي من المضادات الحيوية الموجودة، سوف تكون حقاً كارثة علي الإنسانية.

المعروف أن الإستخدام المُفرِط في المضادات الحيوية، وكـذلك التفـريط في إستخدام الجرعة المناسبة منها، تزيد من فرصة ظهور أنواع من البكتريـا مقاومـة، كما تزداد أنواع البكتريا المقاومة للمضادات الحيوية أيضاً من خلال وسائل عدة ، أهمهـا تلـك التـي تكتسـبها البكتريـا الغيـر مقاومـة لصـفة المقاومـة خاصـة في المستشـفيات والبيئـة، عنـدها تزيـد السـرعة التـي تنتقـل بهـا جينـات المقاومـة والموجودة علي جزء مسـتقل مـن «دي إن إيـه DNA» البكتريـا يسـمي بلازميـد،

والذي يلازم الجينوم DNA الكبير والأصلي للبكتريا والـذي يحمـل المعلومـات الوراثية الخاصة بكل نشاط وصـفات البكتريـا، ذلـك البلازميـد يحمـل جينـات المقاومة للمضادات الحيوية شكل (١١٢).

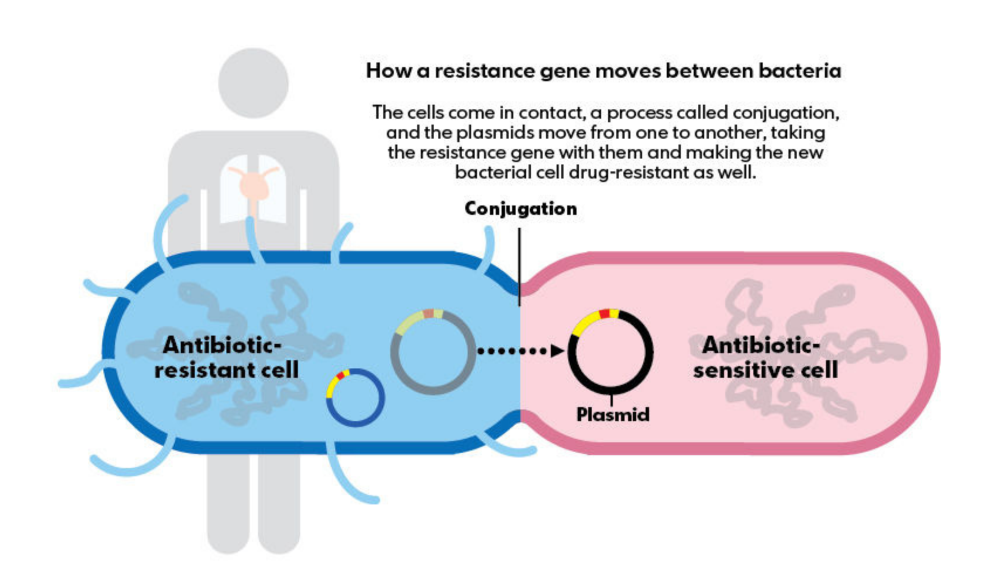


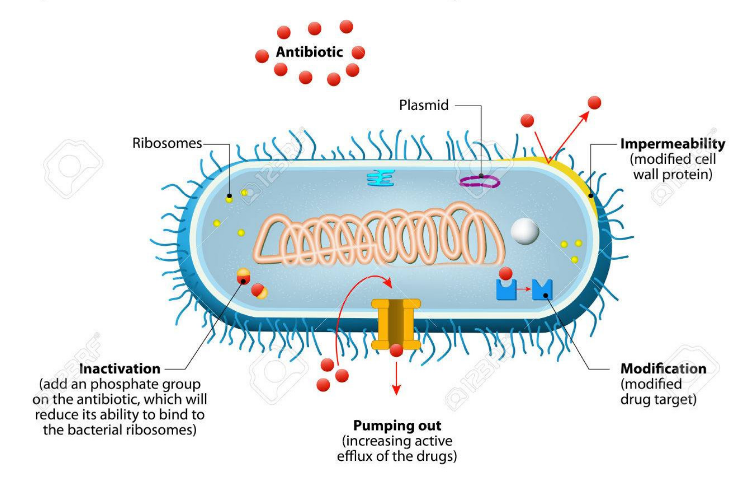

**شكل (١١٢) يبين الطرق المختلفة التي ينتقل من خلالها جين المقاومة للمضادات الحيوية بين البكتريا**

**٢-بروتينـات تمنـع إنتشـار البلازميدات الحاملـة للجـين المقـاوم للمضـادات الحيوية:**

في بحث جديد تم نشره في مجلة Scientific Reports في ٢٢ نـوفمبر ٢٠١٧، قام فريق البحث من جامعة مونتريال بكندا، بعمل مسح للمكتبة الجينيـة للبحـث عن شفرة لجزيئات بروتينية صغيرة، كي يتم ترجمتها لبروتينات والتي سوف ترتبط وتمسك في جزيء بروتيني ناقل وهام يسمي TraE يساعد الباحثون للكشف عن

معلومات غاية في الأهمية عن الأماكن الموجودة بالبلازميدات والتي من خلال التعرف عليها، يمكن للعلماء أن يقوموا بتصميم جزيئات ترتبط معها بشدة ، وخاصة في نهاية البلازميدات مما يجعلها تقوم بمنع إنتقال أو تحرك الجينات فتثبت بذلك البلازميدات وتمنعها من الإنتقال بين أنواع البكتريا المختلفة، حيث أوضح الباحثون، انه بالإمكان إكتشاف مثبطات في صورة مواد طبية، يمكن تطبيقها علي الأسرة أو الأدوات التي يستخدمها المرضي أو ما يحيط بهم بالمستشفيات، كي تقلل قدر الإمكان من إنتقال البلازميدات التي تحمل جينات مقاومة المضادات الحيوية بين البكتريا بعضها البعض، بما يحفظ للمضادات الحيوية قوتها وتاثيرها القاتل للبكتريا الممرضة والخطيرة، وبذلك يتم المحافظة علي وتحسين صحة الإنسان شكل (١١٣).






شكل (١١٣) آليات مقاومة البكتريا للمضادات الحيوية

### ٣-رؤية جديدة في العلاج المناعي:

إتجاه جديد في تطبيق العلاج المناعي قام بتطويره باحثون من المعهد القـومي للسرطان NCI ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Medicine ٤ يونيـو ٢٠١٨. الطريقة الجديدة في العلاج المناعي هي معدلة مما يسمي «النقل الخلوي بالتبني (ACT) adaptive cell transfere ، وهي تعتبر فعالـة في العـلاج بصـورة كبيرة خاصة في علاج سرطان الجلد الميلانوما، حيث أن به مستويات مرتفعة مـن التطفرات التي تحدث في الخلايا سواء الجسدية أو المكتسبة، في المقابل فإن تلك الطريقة أقل فعالية عند تطبيقهـا لعـلاج سـرطانات اخـري مثـل سـرطان المعـدة وسرطان المريء وسرطان المبيض وسرطان الثدي.

قام الباحثون بتطوير صورة من عملية النقل الخلوي ACT وتم خلالها إستخدام خلايا ليمفاوية قادرة على التغلغل في الأورام السرطانية tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) ، حيث تستهدف بصورة متخصصة الطفرات الخلوية، وذلك من أجل التأكد من قدرتها على التقليل من حجم والتخلص من الأورام السرطانية المنتشرة في الخلايا الطلائية.

تم تطبيق تلك الطريقة على إحدي المريضات بسرطان الثدي المنتشر والمستعصي علي العلاج، حيث إستطاع الباحثون من عمل التسلسل-التتابع-النيوكلوتيدي للحمض النووي دي إن إيه DNAوآر إن إيه RNA، في خلايا الأورام السرطانية للمريضة، وكذلك في النسخ السليمة، من اجل الوقوف علي ما إذا كانت الطفرات تخص سرطان المريضة. من خلال النتائج، أستطاع الباحثون من تحديد وتعريف ٦٢ طفرة مختلفة في خلايا المريضة السرطانية. قام فريق البحث بإختبار خلايا مختلفة من TILs للمريضة، وذلك من أجل تحديد بروتين واحد أو اكثر من البروتينات الخاصة بالطفرات، والتي تميزت وإختصت TILs بأربعة من تلك البروتينات، قام الباحثون بعد ذلك بإعادة حقن TILs في المريضة ومعها أيضاً مثبط يسمي pembrolizumab وذلك للحيلولة دون تنشيط الخلايا التائية الليمفاوية المعاد حقنها عن طريق عوامل موجودة في البيئة الميكروية المحيطة بالورم، وبعد هذا العلاج، حدث وان إختفت جميع سرطانات المريضة، وكذلك لم يحدث إنتكاسة بعد ذلك لمدة أكثر من ٢٢ شهراً كما أكد على ذلك الباحثون.

## هندسة اجسام مضادة لقتل خلايا السرطان:

تمكن العلماء في تلك الدراسة من هندسة نوع جديد من الاجسام المضادة لها القدرة علي الإمساك بالخلايا السرطانية وقتلها عن طريق إستدعاء الخلايا التائية للقيام بدورها في تحطيم والتخلص من الخلايا السرطانية بجسم المريض.فريق

البحث في تلك الدراسة مـن The Scripps Research Institute. Jupiter FL and National Heart Institute في Bethesda. ركز فريـق البحـث عـلي الشـق المساعد للجسم المضاد من اجل إيجـاد بـروتين جديـد وفريـد يسـمي مسـتقبل التيروسين كايناز receptor tyrosine kinase (ROR1) وهو موجود فقـط عـلي أسطح الخلايا السرطانية، وغير موجود بالخلايا السليمة، بما يمثل ذلـك إنتقائيـة لخلايا السرطان عندما يراد توجيه ضـربة لتقتلهـا. نجـح فريـق البحـث في إعـادة برمجة فيروس عام يمكنه التعرف والوصول بسهولة للخلايـا السـرطانية وقتلهـا، وهو ما حدث مع خلايا سرطان المبيض، دون المساس بالخلايا السـليمة. الشـق الثاني في عملية هندسة الجسم المضاد، هو للإنجذاب والإرتباط بالخلايـا التائيـة القاتلة، وفي تلك الأثناء يحدث تنشيط للخلايا التائية، والتي تقوم بدورها بإنتاج-تحرر-سموم تعمل علي تحطيم خلايا السرطان والخلايا الورمية في عملية تسـمي «العمل الثنـائي للأجسـام المضـادة bi-specific fashion»، نشـرت نتـائج تلـك الدراسة في دوريات National Academy of Sciences في مايو ٢٠١٨.

## علاج السرطان بإستخدام الفيروسات المعدلة وراثياً:

تعتمـد طريقـة العـلاج الفيروسـي للسـرطان Viral Oncotherapy عـلي إستراتيجيات ثلاث وهي:

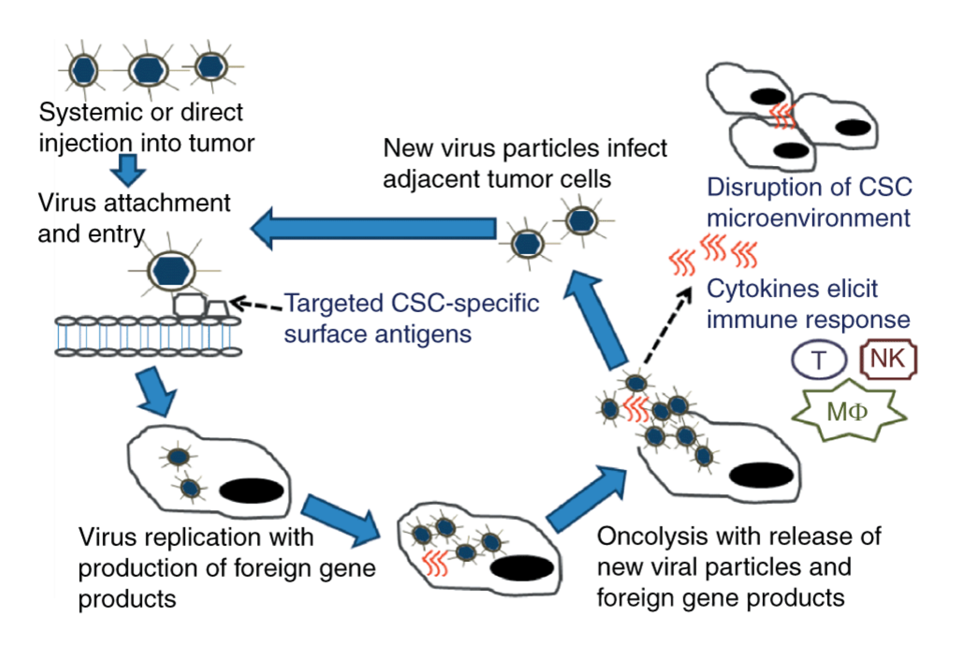
**١-تحطيم الأورام السرطانية بإستخدام الفيروسات.**

**٢-بعض الفيروسات تتضاعف فقط-بصورة إنتقائيـة-في الخلايـا السـرطانية، ومن ثم أمكن الإستفادة من ذلك في قتل الخلايا السرطانية.**

**٣-إستخدام الفيروسات المعدلة وراثياً في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية:**

إستهداف الخلايا السـرطانية Tumor targeting يحـدث مـن خـلال تعـديل أسطح الفيروسات كي ترتبط بخصوصية مع أماكن إستقبال علي الخلايا السرطانية

الفيروسات يمكن لها إنتقاء الخلايا السرطانية والوصول إليها دون الخلايا السليمة، عن طريق: إستهداف أماكن الإستقبال علي الخلايا السرطانية، مثال ما يحدث من تعديل وتغيير في أشواك «هيم أجلوتينين HA في فيروس الحصبة measles virus، كي تستهدف علامات السرطان tumor markers، وأيضاً هندسة الجليكوبروتين الموجود علي سطح فيروس «هربس سيمبلكس جليكوبروتين D» حتي يحتوي علي IL-13 أو هندسة أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال» لترتبط بمستقبل عامل النمو في الخلايا الطلائية epithelial growth factor2 الموجود بالخلايا السرطانية في سرطان الثدي وسرطان المخ (شكل ١١٤).




شكل (١١٤) يبين آلية عمل الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية

**أمثلة علي إستخدام الفيروسات المعدلة في قتل الخلايا السرطانية منها:**

١ . إستخدام سلالة من فيروس هربس herpes معدلة وغير ممرضة للإنسان، في علاج السرطان عن طريق إستحثاثها إنتاج وزيادة الخلايا المناعية في الجسم وهي «الخلايا الحبيبية granulocytes وخلايا الماكروفاج وكلاهما ينشطان المناعة التكيفية adaptive immunity بالجسم لمهاجمة سرطان الميلانوما.

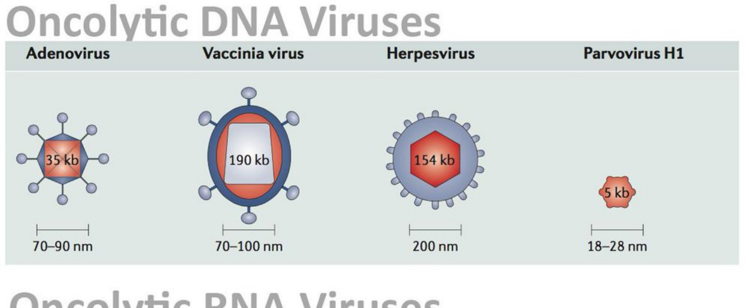
٢. أيضاً تم إستخدام فيروس «أدينو adenovirus-CG0070» بعد تعديله بغرس جين «GM-CSF» وهي إختصار granulocyte-macrophage colony-stimulating factor يشفر لنوع من سيتوكينات cytokine أو عامل بروتيني يحفز الخلايا الحبيبة والماكروفاج معاً بالجهاز المناعي في الجسم، ولكي يساعد الفيروس في التعرف علي أنتيجين ألياف fiber الخلايا السرطانية، من أجل ذلك فإن دمج الفيروس مع GM-CSF لا يحفز أو يزيد فقط من قوة تأثير العلاج ضد السرطان، لكنه أيضاً يحفز الجهاز المناعي في إستمراره قتل الخلايا السرطانية، وقد حقق نجاحاً في علاج سرطان المثانة.

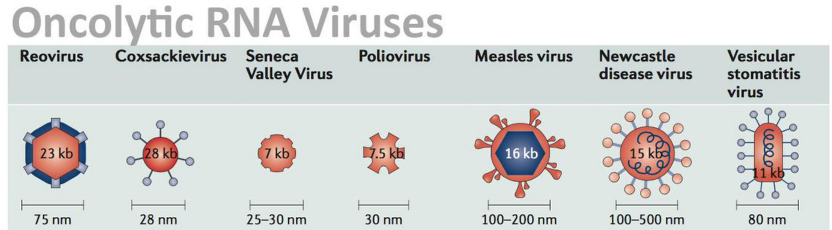
٣. فيروس آخر تم إستخدامه دون تعديله وراثياً لأنه لا يصيب الإنسان، وهو فيروس وادي سنيكا Seneca Valley Virus والذي تم إستخدامه في علاج سرطان الرئة وسرطان الشبكية retinoblastoma وسرطان الخلايا العصبية neuroblastoma.

٤ . سلالة من فيروس الحصبة measles تم إضعافها حتي تصبح غير ممرضة، وهي التي تستخدم في إنتاج اللقاح للفيروس، تلك السلالة من فيروس الحصبة تفضل التتضاعف في الخلايا السرطانية، لذا إستغل العلماء تلك الصفة وإستثمروها في قتل الخلايا السرطانية (شكل ١١٥)، حيث حقنت تلك السلالة الفيروسية في الوريد بتركيز كبير لعلاج سرطان الميلوما المتعدد multiple

. myeloma

٥. سلالة مـن فيـروس فاكسـينيا Vaccinia virus JX-594 في عـلاج الأورام السرطانية الصلبة solid tumors، مثل سرطان الرئة وسرطان القولـون وسـرطان البنكرياس وسرطان المعدة وسرطان المبيض وسرطان الغـدة الدرقيـة وسـرطان الجلد، وذلك بعد دمجه مـع GM-CSF وحقنـه في الوريـد حتـي يحـدث إنتشـار للفيروس في الدم viremia.



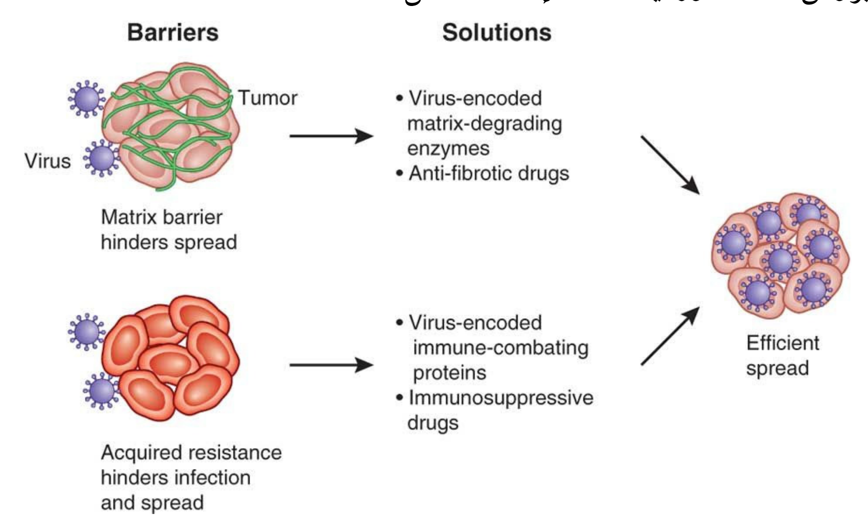

شكل (١١٥) يبين أنواع الفيروسات التي تستخدم في قتل خلايا السرطان

## الفيروسات الصديقة وعلاج السرطان:

إستراتيجية الفيروسات–الصديقة– التي تُستخدم في علاج السرطان بإستخدام فيروسات معدلة ومختارة Oncoselective viruses تعتبر أسـلوب جيـد لعـلاج أنواع سرطانية أخري خاصة التي تكون أورام صلبة، حيـث أن بـروتين CPEB-4

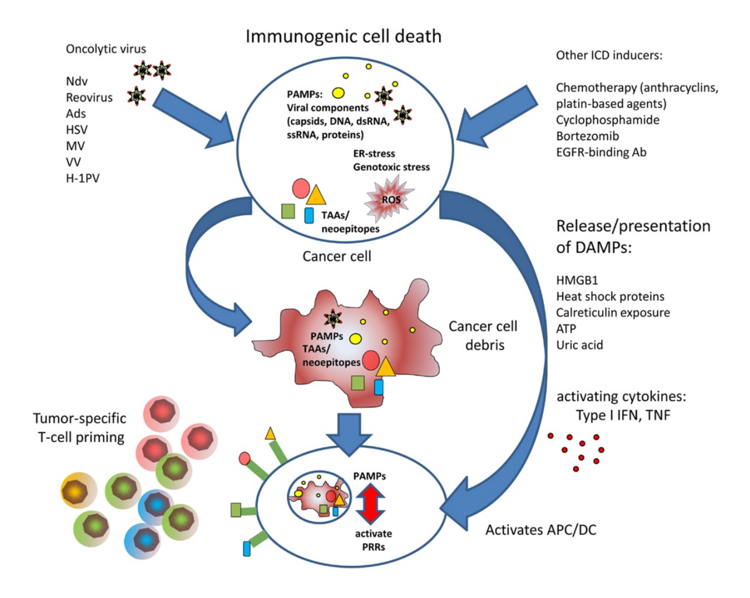
يتواجد فيها، هذا ويأمل العلماء في تطبيق هذا العلاج مع علاجات أخري تستخدم حالياً مجتمعة في نفس الوقت، وذلك من اجل الحصول علي أفضل نتائج وكذلك أكفأ الوسائل لعلاج السرطان.

في دراسة أخري، قام فريق بحثي من مركز البحوث الطبية Medical Research Center بالولايات المتحدة الأمريكية بنشر بحث ٧ إبريل ٢٠٠٦، إستخدم فيه العلاج الجيني gene therapy، عن طريق الفيروسات التي تستهدف إنتقائياً الخلايا السرطانية Oncoselective viruses، حيث إستهدفوا الخلايا السرطانية بفيروس هربس سيمبلكس HSV-1» Herpes simplex virus»، لأنهم وجدوا أن هذا الفيروس بالإضافة إلي أنه يصيب الخلايا العصبية، وبه جينوم كبير large genome size فهو شديد الإمراضية highly infectous، لذا أمكنهم إستخدامه بسهولة كناقل للجينات delivery vectors وأيضاً في مهاجمة الخلايا السرطانية، وتلك الخصائص تنتقل للجزيئات الفيروسية الجديدة في الخلايا بإستمرار –تورث– نتيجة تضاعف هذا الفيروس المعدل وراثياً لفائدة الإنسان (شكل ١١٧).




**شكل (١١٧) يبين دور الفيروسات في غزو الخلايا الورم السرطاني**

خلال السنوات العشر الماضية، ركـزت العديـد مـن الدراسـات عـلي تطـوير فيروسات جديدة Oncolytic viruses بعد هندسة بعضـها وراثيـا حسـب الـدور المراد منها والذي سوف يخـدم الهـدف وهـو عـلاج السـرطان لتصبـح مقاومـة للسرطان anticancer، لكن المشكلة التي كانت تواجـه العلمـاء، هـي أنـه ومـع زيادة قدرة الفيروسـات المُخلقـة في مقاومـة والقضـاء عـلي الخلايـا السـرطانية، يصاحبها زيادة في سُمية toxicity تلك الفيروسات علي الخلايا العاديـة أيضـاً، لـذا كان تفكير العلماء وما يشغلهم هو تقليل تلك السمية toxic effect، مع الزيـادة في كفاءتها كمضادات وقاتلات للخلايا السرطانية (شكل ١١٨).




**شكل (١١٨) يوضح دور الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية**

ولأن العلاجات التقليدية التي تستخدم حالياً في القضاء علي مـرض السـرطان غالباً ما يصاحبها تأثيرات سلبية وضارة بالمريض، نظـراً لأن تلـك العلاجـات لا

تفرق بين الخلايا السرطانية والسليمة، فينتج عن ذلك ضرراً بالغاً بالأنسجة السليمة، من اجل ذلك وإستفادة من مقولة «عدو عدوي صديقي»، إستطاع العلماء عن طريق تعديل وهندسة بعض الفيروسات جينياً بتعديل جينوماتها genetic engneered، بحيث يجعلها تهاجم-فقط-وبشكل إنتقائي الخلايا السرطانية وتقضي عليها دون أن تؤثر علي الخلايا السليمة العادية، تلك الإستراتيجية الحديثة في محاربة مرض السرطان إستندت إليها الباحثين من معهد الأبحاث الطبية الحيوية «IDIBAPS Biomedical Research Institute» بالتعاون مع معهد الأبحاث الطبية الحيوية في برشلونة IRB«» في بحث نشرته مجلة «الإتصالات الطبيعية Nature Communications» في ١٦ مارس ٢٠١٧م العدد ٨. إستخدم الباحثين مجموعة من أربعة بروتينات تُسمي CPEB1-4، مرتبطة بالتتابع الجيني للحامض النووي آر إن إيه RNA والذي يحمل الشفرة الجينية لتخليق البروتينات والتي تتحكم في التعبير عن عدد كبير من الجينات والتي تحافظ علي وظيفة وقدرة الأنسجة العادية في الإصلاح الذاتي تحت الظروف العادية، وعندما تدخل بروتينات CPEB الأربعة في خلل وظيفي وعدم توازن بينها، أي أن يزيد نشاط احدهما علي حساب الآخر، مما يتبعها إختلال وتغيير في التعبير الجيني والذي كان يتم بشكل طبيعي بالخلايا العادية، مما يتبعه دخول الخلايا في أطوار أخري وحالات مرضية كالسرطان.

ركز الفريق البحثي علي فقدان التوازن الوظيفي في تلك البروينات CPEB خاصة بين نوعين فقط وهما CPEB-4 وCPEB-1، حيث تبين من الدراسات السابقة أن CPEB-4 موجود ويعمل بكفاءة highly expressed في الخلايا السرطانية، كما انه ضروري لتطور ونمو الورم السرطاني، اما بروتين CPEB-1 فهو موجود ويعمل في الخلايا السليمة العادية وغير موجود في الخلايا السرطانية، لذا إستغل الباحثين تلك العلاقة ومن ثم تم تطوير وهندسة بعض الفيروسات

لكي تهاجم –فقط–الخلايا التي تحوي مستوي مرتفع من بروتينات CPEB-4، بما يعني أن تلك الفيروسات سوف تهاجم وتقتل الخلايا السرطانية، وتترك الخلايا السليمة ولا تؤثر عليها. هذا وقدإستخدم الباحثين فيروسات من عائلة «أدينو adenoviruses» والتي تصيب الإنسان وتسبب امراض بالجهاز التنفسي والبولي، والملتحمة conjunctivitis، والأمعاء gastroentritis، حيث قاموا بتعديل جينوماتها عن طريق غرس تتابع جيني–سلسلة معروفة من تتابع النيوكليوتيدات–والتي من شانها ان تغير من التتابع الهام الذي يتعرف علي ويتحكم ويوجه عمل بروتينات CPEB، ومن ثم التحكم في بروتينات الفيروس. من خلال النتائج التي حصل عليها الفريق البحثي، إتضح أن الفيروسات التي تم تعديلها وإنتقائها لمهاجمة الخلايا السرطانية Oncoselective viruses تقوم بتنشيط بروتين CPEB-4 وفي نفس الوقت تثبط بروتين CPEB-1، لذا قاموا بإضعاف النشاط الفيروس هذا في الخلايا العادية، في المقابل حافظوا علي نشاط قوي ومضاعف له في الخلايا السرطانية، أي أنه بمجرد دخول الفيروسات المُعدلة إلي الخلايا السرطانيةن فإنها تضاعف جينوماتها، وعند خروجها تكون قد حطمت الخلايا السرطانية، يتبعه خروج أعداد كبيرة من الفيروسات الجديدة كي تصيب خلايا سرطانية أخري.

## هندسة الفيروسات لقتل السرطان:

نجح علماء من جامعة كارديف Cardiff بالمملكة المتحدة في إستخدام الفيروسات بعد إعادة برمجتها لتقل خلايا السرطان والخلايا الورمية دون الإضرار بالأنسجة السليمة، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «أبحاث السرطان السريرية Clinical Cancer Research » يونيو ٢٠١٨. وعند قيام الباحثون بهندسة الفيروسات لإستخدامها في علاج السرطان، يحرصون علي جعلها أكثر

كفاءة وفعالية في قتل خلايا السرطان، وكذلك في نفس الوقت تكون قادرة علي إستحثاث الخلايا المناعية لتكوين وإنتاج أجسام مضادة، أو أي من مكونات تكون لها صفة مقاومة السرطان. هذا ويأمل الباحثون في التوسع لإستخدام هذا النوع من العلاج ليشمل أنواع من السرطان أخري بجانب سرطان المبيض، مثل سرطان الثدي وسرطان البنكرياس وسرطان الرئة وسرطان الفم. كانت الدراسات التطبيقية الأولية قد أجريت علي الفئران، لكن وفي غضون الخمس سنوات القادمة كما يذكر الباحثون فإن التطبيق سوف يشمل الإنسان.

## حقن الفيروس مباشرة لتحطيم الورم السرطاني:

تطبيق جديد لعلاج السرطان وهو علاج مشترك عبارة عن تفعيل الحصار للخلايا السرطانية checkpoint blockade، إضافة إلي العلاج الفيروسي oncolytic virotherapy، ذلك الأسلوب العلاجي قد طبقه بنجاح باحثون من مركز Ludwig Cancer Research، ونشرت الطريقة العلاجية الجديدة في مجلة Science Translational Medicine في ٥ مارس ٢٠١٤، حيث إستخدم الباحثون فيروس يصيب الطيور ولا يصيب الإنسان وهو « الفيروس الذي يسبب مرض نيوكاسل NDV« Newcastle disease virus«، وذلك بحقنه مباشرة الورم السرطاني الميلانوما (سرطان الجلد) في الفئران، ثم تبعه حقن بالجسم المضاد، وكانت النتيجة التي خلص إليها الباحثون، ان إستخدام العلاج الثنائي من الفيروس والأجسام المضادة كان له تأثير قوي وفعال علي إستجابة الجهاز المناعي لمهاجمة السرطان وتحطيم الخلايا السرطانية، فقد وجدوا ان الإستجابة المناعية عن طريق إحداث إلتهاب inflammatory immune response في الورم السرطاني عن طريق حقن فيروس NDV، قد كانت نقطة البدء في فعالية العلاج، وكان دور الأجسام المضادة في الحصار يتمثل في إرتبطها بجزيء بالخلايا المناعية يسمي CTLA-4، وذلك الجزيء يعمل كحاجز أو فرامل brake

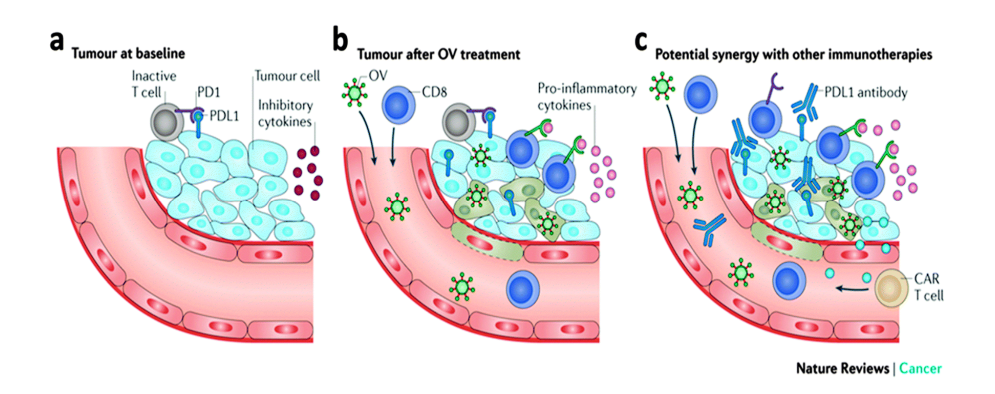
للإستجابة المناعية، الأمر الـذي يحـرر تلـك الإسـتجابة المناعيـة وإطلاقهـا لتقـوم بدورها في مهاجمـة والـتخلص مـن الخلايـا السـرطانية. هـذا واوضـح البـاحثون ان الإصابة بفيـروس NDV، يعمـل عـلي تغييـر الخلايـا التائيـة في الجهـاز المنـاعي في المصابون بالسرطان، وبالإضافة إلي فعالية ذلك الإسلوب العلاجي، فإنها تعتبر دائمة ومتينة durable، خاصة إذا ما عاد ذلك الورم السرطاني مرة اخري للحيوانات التي تم علاجها فيتم التخلص منه بسـرعة. كمـا اوضـح البـاحثون أنـه بالإمكـان إسـتخدام فيروس NDV لدفع وتحفيز العلاج المناعي، بطريق تسـمي «تبنـي إنتقـال الخلايـا التائية adoptive T cell transfere عن طريق أخذ الخلايا التائية مـن المـريض، ثم تدريبها كي تتعرف علي الـروم السـرطاني الخـاص، ثـم إعادتهـا للجسـم التـي أخذت منه مرة ثانية، في تلك الحالة فإن الورم يعرقل الإستجابة المناعية، لذا فـإن هندسة فيروس NDVكي يحتوي خاصية تحفيزالإستجابة المناعية، قد يكـون لهـا تأثير كبير ضد سرطاني anti-tumor response .

## وسائل جديدة للعلاج المناعي للسرطان:

دراسـة جديـدة جـاءت مـن Nationwide Childern.s Hospital، وقـام بإجرائها باحثون من Center for Childhood Cancer and Blood Diseases at The Research Institute،حيث إستخدمت فيها طريقة علاج جديدة تم فيها دمـج-مـزيج مـن- العـلاج الفيروسـي Oncolytic virotherapyومغلقـات- معطلات عمل-PD-1 (PD-1 blockers)، ووافقت عـلي هـذا العـلاج الجديـد منظمة الغذاء والدواء FDA، حيث تبين كفاءة هذا العلاج الثنائي في قتـل الخلايـا السرطانية، بصورة أكبر في حالة إستخدام أحد هذين العلاجين بمفرده.

إستخدم العلاج الجديد بنجـاح في عـلاج سـرطان Rhabdomyosarcoma وهو سرطان ينمو طبيعياً في عضلات العظـام وينتشـر خـلال الأنسـجة الرخـوة-

الناعمة-في الأطفال، وعند تشخيصه مبكراً يتم تحجيم ووقف هذا السرطان، هذا ويتم علاجه بالعلاجات التقليدية مثل الجراحة والإشعاع أو العلاج الكيميائي، وتلك العلاجات يصاحبها بعض الأثار الجانبية side effects شديدة الوطاة خاصة علي الأطفال، الأمر الذي حث العلماء علي التفكير في إستراتيجيات جديدة للعلاج، تعتمد علي تحفيز جهاز المناعة للمريض علي الإستجابة لمحاربة السرطان. إحدي تلك الإستراتيجيات هو العلاج الثنائي الذي قام بتطبيقه الباحثون في تلك الدراسة، وفيه يتم إستخدام الفيروس لإستهداف-بصورة خاصة-خلايا السرطان، دون السليمة، ومن ثم يقوم بقتلها، إضافة إلي إستخدام مع الفيروس مغلقات PD-1 والمعروفة بوقفها او غلقها blocked لبروتين الإشارات الخاصة بعملية «موت الخلايا المبرمج programmed cell death» ويسمي PD-1، هذا البروتين يتوسط كي يثبط الخلايا التائية T-cells، فيمنعها من القيام بدورها في خلايا السرطان، لذا عندما إستخدم الباحثون هذا العلاج، أصبحت الخلايا التائية متحررة وتم تجييشها لمحاربة الخلايا السرطانية، بالإضافة غلق أو تعطيل block دور نقاط التفتيش وهو PD-1 ،شكل (١١٩)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Scientific Reports في يونيو ٢٠١٧.




**شكل (١١٩) إزدواج الفيروسات مع العلاج المناعي في علاج السرطان**

## علاج فيروس نقص المناعة بالخلايا الجذعية:

فريق بحثي من Fred Hutchinson Cancer Research Center في سياتل WA يقودهم البروفيسور «كريستوفر بترسون» حيث قاموا بعلاج فيروس نقص المناعة simian/human immunodeficiency virus (SHIV) في قرود الماكاك طويلة الذيل pigtail macaques عن طريق إجراء تعديل جيني في الخلايا الجذعية الماخوذة من نخاع العظام في تلك القرود. وبعد عملية التعديل الجيني في الخلايا الجذعية تعمل علي تعديل الجين يسمي CCR5 مما يجعلها اكثر مقاومة للفيروس، حيث ومن خلال دراسات سابقة وجد ان حدوث طفرة في هذا الجين يجعل الخلايا الواهبة أكثر مقاومة للفيروس. حيث تبين للباحثين انه بعد إعادة زرع الخلايا الجذعية التي تم فيها التعديل في قرود الماكاك، تمكنت تلك الخلايا من التضاعف فيها ومن ثم إزدادت خلايا كرات الدم البيضاء، مما ترتب عليه التقليل من حجم الخلايا الكامنة والتي يستخدمها الفيروس كمستودعات له يستعيد من خلالها نشاطه فكان بذلك لا يجدي معها أي علاج جيني او مناعي. لذلك تمثل إستراتيجية التعديل الجيني للخلايا الجذعية مع إستراتيجيات اخري أمل للعلماء في علاج الناس المصابون بفيروس الإيدز المماثل لفيروسSHIV . نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة PLOS Pathogens ١٩ إبريل ٢٠١٨.

## تطبيقات ورؤي جديدة في العلاج الجيني:

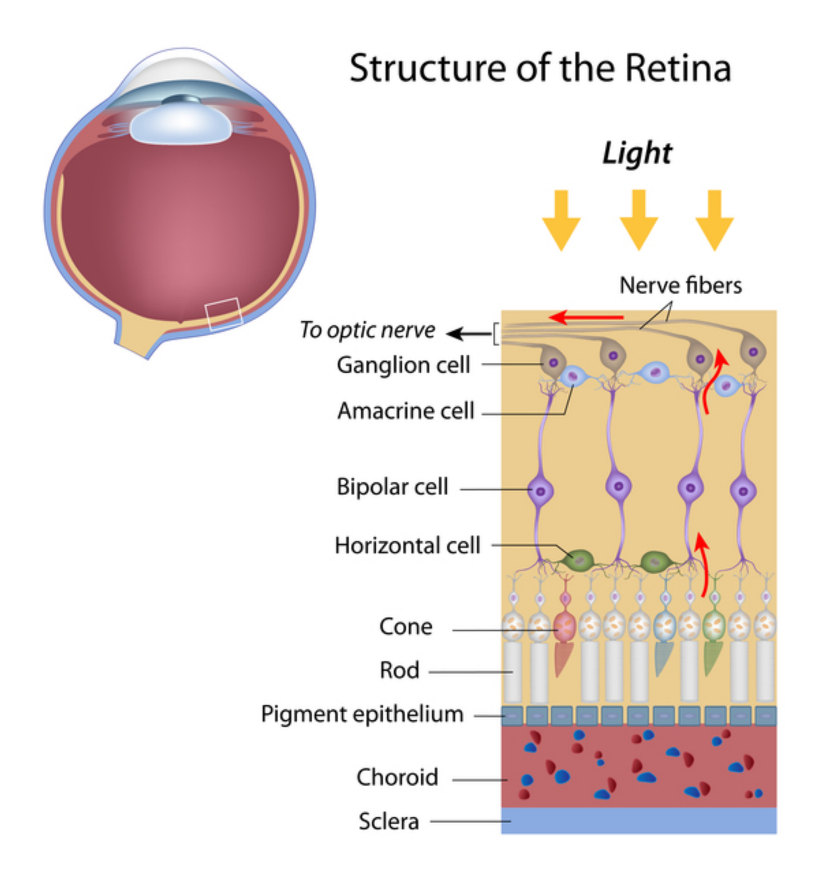
### ١-علاج الضمور البقعي الوراثي في العين:

يطلق علي الجزء الذي يتوسط الشبكية إسم «البقعة العينية»، تؤدي تلك البقعة وظيفة هامة حيث تتحكم في جودة ووضوح الصورة التي نراها ضمن مجال الرؤية المركزية، وعند الإصابة بمرض الضمور البقعي المرتبط بالسن، فإن المريض يفقد القدرة علي رؤية تفاصيل الأشياء الدقيقة سواء عن قرب أو عن بعد.

في تلك الدراسة التي قام بها باحثون من جامعة بنسلفانيا، ونشـرت نتائجهـا في «Proceedings of the National Academy of Sciences» في ٥ مـارس ٢٠١٨. حيث نجح فريق البحث في علاج أحد صـور مـرض الضـمور البقعـي في نموذج الكلاب، بما سوف يفتح المجال لتطبيـق تلـك الإسـتراتيجية الجديـدة في العلاج علي الإنسان خاصة نوع المرض الوراثي والتي ليس له عـلاج حتـي الآن. يتسبب مرض بيست عن طفرة في جين «بيست BEST1» والتي غالبـاً مـا تحـدث للأطفال والبالغين، ويفقد المصابون تدريجياً قدرتهم علي الرؤيـة. قـام البـاحثون بتطبيق إستراتيجية العـلاج الجينـي عـلي الكـلاب للتشـابه الكبيـر في المـرض في الشبكية المخروطية مع الإنسان، في تلك الإسـتراتيجية فحـص البـاحثون شـبكية العين في الكلاب المصابة، حيث إكتشفوا مدي واسع من عيوب الإبصار، ومن ثم إنحصر مجهودهم علي الخلايا الطلائيـة الصـبغية في الشـبكية retinal pigment epithelium (RPE) في عمر الكلاب المبكر، حتي يتسني علاجهم بشكل أفضل، خاصة في عمر ستة أسابيع، وبفحص الكلاب المصابة في هذا العمر المبكـر جـداً تبـين أن تعـريض الكـلاب المصـابة للضـوء يحـدث شـدة وسـرعة في إنفصـال خلاياRPEالحساسة للضوء، وعندما تعود الكلاب المصابة للظلام فإن الإنفصال يتراجع أو ينقص. وبقياس الفتـرة التـي يمضـيها الكـلاب المريضـة كـي يتهيئـوا للظلام أو يستطيعوا الرؤية في الظلام، حصل الباحثون علي الوسـيط لهـذا الوقـت الذي يمضي كي يحدث تسرب للمغذيات بين طبقتـي خلايـاRPE ، أثنـاء تلـك العملية يحدث تأقلم ظلامي للمصابين. هذا وخلص الباحثون إلي أنه كلما بعـدت المسافة تصبح معدلات نقل المغذيات بطيئة جداً.

قام الباحثون بنقل نسخة من جين بيست BEST1 سليمة-صحيحة-سواء من الكلاب أو نسخة من الإنسان وحقنهـا في الكـلاب المصـابة في العمـر المتوسـط بإستخدام ناقل عبارة عن فيروس غير ضار، وللتاكد من نجاح العـلاج الجينـي في

قدرته علي تصحيح الطبقة بين خلاياRPE قام الباحثون بتعريض عيـون الكـلاب المعالجة للضوء، حيث أوضحت النتائج أن الجين الصحيح المحقون قد أوقـف عملية الإستحثاث علي فصل خلاياRPE الحساسة للضوء في المنطقة المحقونـة، ومن ثم يأمل الباحثون في تطبيق تلك الإستراتيجة الجديدة في العلاج علي الإنسان في القريب العاجل شكل (١٢٠).




**شكل (شكل ١٢٠) يبين العلاج الجيني للضمور البقعي في العين**

**٢-التصحيح الجيني في مرض حثل دوشين العضلي بالنقل الجيني:**

في دراسة جديدة أجراها باحثون من المركز القومي للعلوم المتقدمة وجامعة ميسوري وجامعة واشنطن ومراكز بحثية أخري، حيث إبتكر الباحثون خلال تلك الدراسة رؤية جديدة ومتطورة للنقل الجيني، وقد إستخدموا فيروس أدينو المرتبط adeno-associated virus (AAV) كناقل لجين الديستروفين لعضلات المرضي، بحيث يعمل الجين لإعادة صلابة العضلات وسلامتها مثل العضلات في الأفراد السليمة من خلال إستعادة وظيفة بروتين ديستروفين. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «العلاج الجزيئي Molecular Therapy » ٢٧ يولية ٢٠١٧.

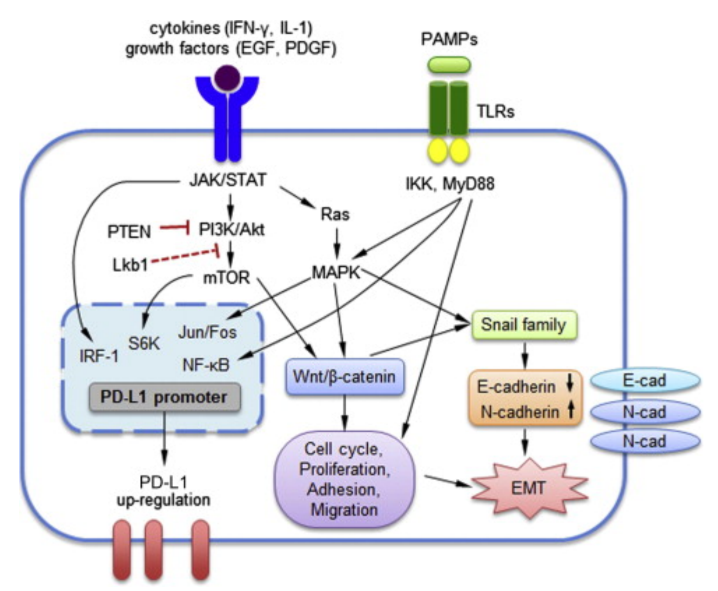
من المميزات لتلك الطريقة كما أوضحها الباحثون، أن فيروس أدينو الناقل(AAV) هو ناقل جيد لجين ديستروفين، حيث أنه يمتلك مادة وراثية محدودة، والتي سمحت وسهلت للباحثون إستطاعتهم تصميم العديد من النسخ الجديدة من جين الديستروفين محتوياً علي الجزء الهام-الحرج-من تتابعات القواعد في الجين كي يقوم بتوصيلها(AAV) إلي عضلات المرضي بكفاءة، وكذلك من المميزات تجاوز القيود التي كانت تصاحب فيروس(AAV) عند إستخدامه في أبحاث سابقة، وأهم تلك المعوقات هي غياب nNOS-binding domain، الأمر الذي شجع الباحثون بإبتكار ناقل صغير-ميكرو-لجين ديستروفين من فيروس(AAV) ، هذا بالإضافة إلي أن هذا الناقل الصغير يحتوي علي شريط منظم جديد يعمل علي تحفيز ويدفع التعبير الجيني للجين، خاصة داخل عضلات المرضي.

تابع الباحثون هذه الطريقة في العلاج الجيني، وبعد ١٥ أسبوع من حقن الناقل الصغير من فيروس(AAV) بحث تم قياس مستويات بروتين ديستروفين الصغير micro-dystrophin في كل عضلات الفئران العشرة التي خضعت للعلاج، حيث لاحظ الباحثون إنخفاض ملحوظ في علامات بالعضلات وإنخفاض في درجة

تيبسها وكذلك إنخفاض في الإلتهاب بالعضلات، مما يعكس قيام بروتين-micro dystrophinبتعديل وتحسن قوة العضلات إلي مستواها الطبيعي.

**٣-العلاج المناعي مع التعديل الجيني:**

نشرت مجلة «نيتشر Nature » في عددها ١٩ يوليو ٢٠١٧، دراسة، إستخدم فيها الباحثون العلاج المناعي بمثبطات الحاجز المناعي PD-1، مع تطبيق تقنية قص ولصق الجينات لتعديلها وتسمي «كريسبر CRISPR-Cas9» للتعديل الجيني، والتي أثبتت كفاءة في علاج مرضي السرطان. في تلك الدراسة، إختبر الباحثون ٢.٣٦٨ من جينات يتم التعبير عنها في خلايا سرطان الجلد الميلانوما وذلك للتعرف علي الجينات المتعاونة معها في مقاومة أو تثبيط الحاجز المناعي PD-1، ومن اجل ذلك إستعاد الباحثون جزيء التملص المناعي immune evasion molecule، وهو PD-L1 و CD47، ومن ثم ثبوت نقص في إشارات إنترفيرون جاما والذي يتسبب في مقاومة العلاج المناعي، مع زيادة حساسية وإستجابة الأورام السرطانية للعلاج المناعي، عن طريق تقنية «كريسبر» يتم خلالها حذف جينات تشارك في العديد من المسارات المتنوعة في الخلايا، منها إشارات NF-kB ، وعملية إستحضار الأنتيجين، والإستجابة لمنع طي folding البروتين، إضافة إلي حذف بروتين موجود في خلايا الاورام وهو تيروزين فوسفاتيز (tyrosine phosphatase (PTPN2، والذي يرفع من كفاءة العلاج المناعي عن طريق تحفيز عمل إنترفيرون جاما، وفي زيادة نشاط إستحضار الانتيجين، وتثبيط نمو الخلايا السرطانية، شكل (١٢١).




**شكل (١٢١) علاج السرطان المناعي بمثبطات الحاجز المناعي وكريسبر**

**٤-العلاج المناعي بالخلايا التائية المعدلة:**

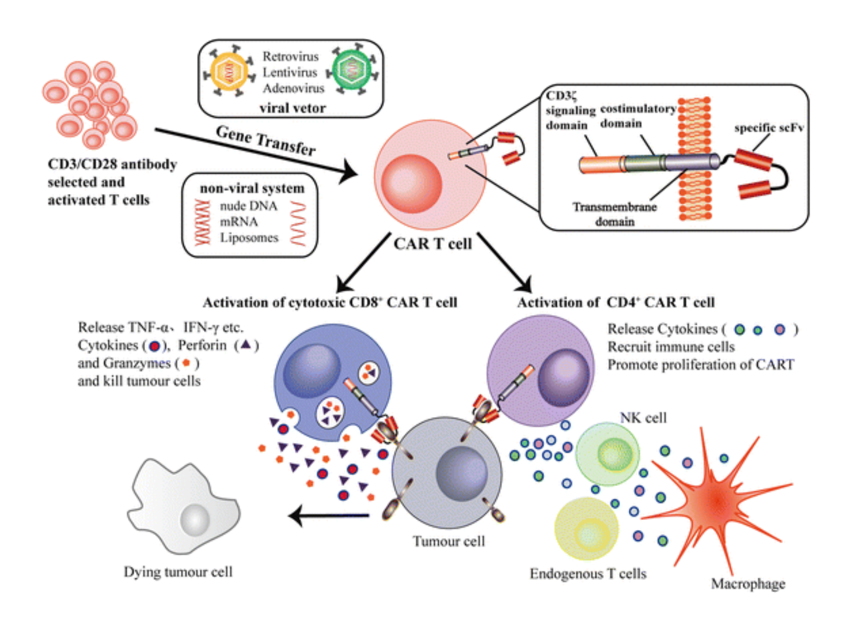
في دراسة جديدة قام بإجرائها علماء من كلية الطب في جامعة واشنطن بسانت لويس، ونشرت نتائجها في مجلة «لوكيميا Leukemia » في ٦ مارس ٢٠١٨، نجح خلالها فريق البحث في هندسة الخلايا التائية المأخوذة من متبرعين ثم إستخدامها في العلاج المناعي. وحيث أن الخلايا التائية السليمة والخلايا التائية السرطانية كلاهما يحتويان علي أسطحها نفس البروتين والذي يسمي CD7 لذلك قام الباحثون بتطبيق إستراتيجية جديدة في العلاج الجيني المناعي بإستخدام الخلايا التائية والتي تسمي CAR-T والتي تستهدف بروتين CD7 الموجود علي أسطح الخلايا التائية، بحيث يسمح خلالها بقتل الخلايا التائية التي تحمل علي سطحها بروتين CD7 خاصة-إنتقائياً-للسرطانية دون الخلايا التائية السليمة. إستخدم الباحثون في تلك الدراسة تقنية التعديل الجيني «كريسبر-كاس٩» لفصل بروتين CD7 من الخلايا التائية

السليمة، بما يساعد في أن تفقد الخلايا التائية العلاجيةالمعدلة-المستخدمة في العلاج علي التعامل مع الخلايا أو الأنسجة السليمة علي أنها غريبة. لذلك طبق فريق البحث طريقة الحذف الجيني علي وحدة بروتين المستقبل الموجود علي الخلايا التائية ألفا وتسمي إختصاراً TCRa ومن ثم يمكن الإستفادة من الخلايا التائيةمن أي متطوع بعد تعديلها، ودونما أية تداخلات أو رفض، بما يؤكد أن مجالات إستخدامCAR-T سوف يسمح بالعلاج من أي متطوع.

وللتأكد من صحة ما خلص إليه الباحثون من نتائج، قاموا بتطبيق تلك الإستراتيجية للعلاج الجيني في علاج الفئران المصابة بسرطان الخلايا التائية الحاد T-ALL بإستخدام الخلايا التائية المعدلة، وأظهرت النتائج فعالية الخلايا في العلاج، حيث أنها بقيت موجودة في دماء الفئران المعالجة ٦ أسابيع علي الأقل من بداية أول حقنة، بما يؤكد قدرتها علي قتل الخلايا السرطانية حتي التي تنمو بعد وقت من العلاج شكل (١٢٢).

هذا وقد فاز العالم الأمريكي «جيمس بي أليسون» والياباني «تاسكو هو نجو» بجائزة نوبل في الطب للعام ٢٠١٨ تتويجًا لجهودهم وأبحاثهم في مكافحة السرطان عن طريق ابتكارهم في تصميم أدوية عالية الدقة . اكتشف العالمان مضادات الخلايا الليمفاوية التائية التي تكبح جهاز المناعة وتمنعه من محاربة الأورام . ثم قام العالمان بتصميم دواء يستطيع تعطيل وإيقاف عمل كابح أو «فرامل» المناعة ومن ثم منح الفرصة للجهاز المناعي لمحاربة السرطان، حيث تمكن «أليسون» من اكتشاف مستقبلات المضادات في الخلايا التائية وهي مادة تثير – تحفز – الاستجابة المناعية خاصة المناعة الخلوية ، واهتم أليسون بدراسة جزيء $CD_{28}$ ، هذا الجزيء بمثابة دواسة بنزين الاستجابة المناعية ، بعد ذلك اكتشف «فرامل» الخلايا المناعية والتي تعرف بمضاد الخلايا الليمفاوية التائية السامة CTLA-4 وهي تكبح جهاز المناعة

وتمنعه من مكافحة السرطان ، وتمكنوا من تصميم دواء قادر على إيقاف عمل تلك الفرامل كي تعطي فرصة للجهاز المناعي للمواجهة والقضاء على السرطان.




شكل (١٢٢) يبين علاج السرطان بالخلايا التائية المعدلة جينياً

### ٥-علاج جينات السرطان المقاومة للأدوية:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من كلية بيرلمان Perelman للطب في جامعة بنسلفانيا، شملت تطبيق مجموعة من الأدوية المثبطة للسرطان وتسمي PARP، تلك الأدوية تمنع خلايا السرطان من إعادة إصلاح ما تلف من DNA بها، ومن ثم يؤدي ذلك لقتلها ، أيضاً في تلك الدراسة إستخدم الباحثون هذه الأدوية المثبطة ومعها أدوية أخري-في علاج مشترك للذين يحملون جين بركا BRCA المقاوم للسرطان، من أجل ذلك قام زانج Zhang وزملاءه بتجريب العلاج المشترك وهو

PARP أولاباريب (olaparib) مع ٢٠ مركب مختلف للمساعدة في العلاج، ومن ثم إكتشاف عائلة من أدوية مثبطة وتعمل مع أولاباريب تم تسميتها مثبطات BET أي أنها معقد من(BET-PARP)، وذلك لمهاجمة وقتل خلايا السرطان. إكتشف الباحثون أيضاً، أنه يحدث تضاعف في جين يسمي BRD4، وذلك في ٢٠ نوع من السرطان، وكانت دراسة سابقة قد أوضحت أن بروتينBRD4 هو المفتاح والذي يقوم بدور في تنظيم تضاعف الخلية، ومن ثم فإن نشاطه يعني بدء حدوث السرطان. إفترض الباحثون أن إشتراك العلاجات مع مثبطاتBET قد يكون وسيلة أو طريقة جديدة للمساعدة في علاج السرطانات المرتبطة ببروتينBRD4 ، حيث أن العديد من BET ومثبطات إنزيم الكايناز تستهدفBRD4 ، ،نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Science Translational Medicine في أغسطس ٢٠١٧ .

**٦-العلاج الجيني لمرض التصلب الجانبي الضموري ومرض الخرف الجبهي الصدغي:**

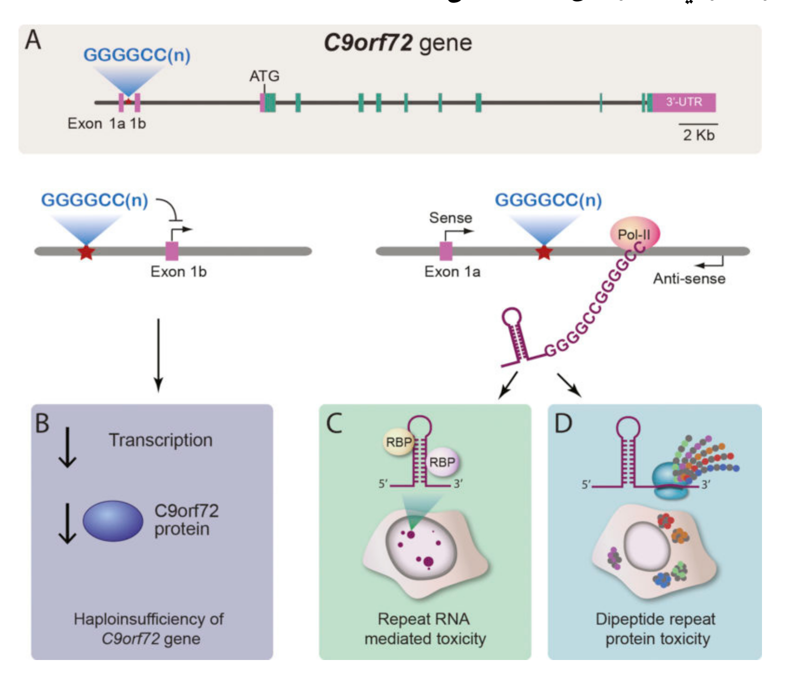
تؤدي طفرات في الجين C9orf72 إلي مرض التصلب الجانبي الضموري والذي يسمي إختصاراً ALS وأيضاً مرض الخرف الجبهي الصدغي والذي يسمي إختصاراً FTD. في دراسة جديدة إشتركت فيها العديد من الجهات البحثية، ونشرت نتائجها في مجلة «نيتشر الوراثية Nature Genetics » في ١٢ مارس ٢٠١٨، وكشف خلاله الباحثون عن مجموعة من الجينات الجديدة التي تعمل علي تسريع موت الخلايا العصبية أثناء المرض. المعروف أن ما يقرب من ٤٠٪ من حالات مرضALS و٢٥٪ من حالات مرضFTD وراثية، تحدث بسبب طفرات في الجين C9orf72 حيث تؤدي إلي وجود تكرارات من تتابع جديد في «دي إن إيه» يسمي «تكرارالنيوكليوتيد السداسي hexanucleotides repeats » بالجين. تلك التكرارات ينتج عنها جزيئات من RNA وجزيئات سامة من بروتين

يقتل الخلايا العصبية، مما يؤدي إلي حدوث شلل ومشـاكل في الحركـة في النهايـة لحالة ALS ، ومشاكل في اللغة وصناعة القرار في مرضيFTD . إستخدم الباحثون تقنية كريسبر لأيقاف عمل وكبح تعبير جينات الإعاقة، كل جين علي حـدة وذلـك في خلايا سرطان الدم لوكيميا، من أجل إختبار أي من الخلايا هي التي سوف تبقي حية بعد تعرضها للبروتينات السامة المشتقة من تكرار النيوكليوتيـدات السداسـية والتـي تسمي إختصاراً DPRs . ولإختبار أي من جينات الإعاقة هي التـي تجعـل الخلايـا تبقي حية فترة اطول أو تموت سريعاً عند مقارنتها بالخلايا الطبيعية والتي تـؤثر فيهـا بروتينDPR وقد أكد الباحثون أن الجينات التي تتحكم في حركـة الجزيئـات داخـل وخارج أنوية الخلايا والتي قد تشترك أو تساهم في هذا الفعل.

قام الباحثون بالتعرف علي العديد من الجينات المشتركة والتـي تقـوم بتعـديل وتهيئة الكروموسومات، وتساعد أيضـاً الخلايـا في بنـاء البروتينـات عبـر الشـبكة الإندوبلازمية. وبإستخدام تقنية كريسبر للبحث خلال أمخاخ الفئران للتأكـد مـن النتائج الأولية. ويعد تعطيل أو إعاقة الجينات في قمـة الأولويـات وعـددها ٢٠٠ جين، تم التعرف عليها في خلايا سرطان الدم، بما سوف تساعد الخلايـا العصـبية الأكثر عرضة لسموم بروتينDPR.

الإختبارات الأخري سلطت الضـوء عـلي الأهميـة الكبـري لجينـات الشـبكة الإندوبلازمية، خاصة جين يسمي TMX2، علي سبيل المثال إستطاع الباحثون من إبقاء الخلايـا المشـتقة مـن الجلـد حيـة في مرضـي ALS عـن طريـق إسـتخدام C9orf72 لفترة أطول من الخلايا الطبيعية وذلك عنـدما قـام البـاحثون بإسـكات silenced جينTMX2 بما يفترض أنـه قـد يـتم إسـتغلاله مسـتقبلاً في علاجـات جديدة لمرضيALS ، وعن طريق خفض جينTMX2 في الخلايا، ينتج عن ذلـك زيادة في إنتاج «بروتين الحياة survival proteins» وهو البـروتين الـذي يفتـرض الباحثون انه يحمي الخلايا ضد سمومDPR، تلك الخطوة التي قد تتطلـب أشـهر

قليلة من أجل إيجاد الجينات والتي تعمل فقط في الخميرة، في المقابل تنجزها تقنية كريسبر في إسبوعين فقط شكل (١٢٣).




**شكل (١٢٣) يبين إسكات بعض الجينات أحد طرق للعلاج الجيني**

### ٧-التحفيز الجيني لخلايا المخ لعلاج الزهايمر:

قام باحثون من معهد جلادستون بتطوير طريقة جديدة لعلاج مرضي الزهايمر عن طريق التنشيط الجيني للخلايا العصبية في أمخاخ المرضي المصابون بالزهايمر، المعروف أن مرض الزهايمر يحدث نتيجة لتثبيط الخلايا العصبية في المخ بفعل وتأثير السموم الموجودة في المنطقة التي بها عطب في المخ وتسبب إعاقة في وظائف المخ مثل فقدان الذاكرة. إستخدم الباحثون لعملية التحفيز الجيني بروتين يسمي Nav1.1، وذلك للعلاج الخلوي للخلايا المعطوبة، حيث

تبين من خلال النتائج، أن هذا البروتين قد أحدث تنشيط في وظائف الخلايا العصبية المعالجة، بما أحدثه من التخلص من ومعادلة السموم المحيطة بالخلايا العصبية والتي تسبب تلف في تلك الخلايا، مما ساعد المرضي في إستعادة وظائف المخ وكذلك القدرة المعرفية وتحسين الذاكرة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «الأعصاب Neuron» في ١٥ مارس ٢٠١٨.

**٨-علاج جديد جيني لسرطان القولون:**

إكتشف باحثون من مركز نوريس كولون للسرطان بكلية جينزل للطب في هانوفر آليات جديدة يعمل من خلالها بروتين يحمي سرطان القولون، والتي من ثم ساهمت في إكتشاف علاجات لهذا النوع من السرطان، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Developmental Cell إبريل ٢٠١٨.

أوضح فريق البحث أن دور بروتين يسمي APC والذي يشفر له جين APCهو قيامه بتنظيم عملية الإنقسام والنمو في الخلايا، لذلك تمكن الباحثون من تثبيطه ومن ثم تعطيل دوره في حماية سرطان القولون، حيث يعمل هذا البروتين وبصورة متخصصة في تحفيز activator لبروتين يسمي «بيتا كاتينين beta-catenin» والذي يحمي سرطان القولون. قام فريق البحث بدراسة موسعة لمعرفة غياب بروتينAPC في ذبابة الفاكهة، واوضح الباحثون من خلال النتائج التي حصلوا عليها أن بروتينAPC له آليات عديدة يعمل من خلالها وقد تساعد في إيقاف سرطان القولون.

كشف الباحثون عن أنه عند إيقافعمل-غلقأو تثبيط-أي تعطيل نشاط-مستقبلات Wnt في الخلايا التي ينقصها بروتينAPC يؤدي ذلك إلي تثبيط إشاراتWnt ، كما أوضح الباحثون أيضاً عن أنه عند فقد بروتينAPC يؤدي ذلك بصورة مباشرة إلي تنشيط مستقبلاتWnt ومن ثم زيادة في مستويات بروتين «بيتا كاتينين beta-catenin» ومن السهل بعد ذلك كما يفسر الباحثون من

إستهداف سرطان القولون عن طريق العلاج بالأجسام المضادة المتخصصة لهـذا البروتين.

**٩-علاج جديد وفعال للزهايمر:**

إستطاع علماء مـن كليـة الطـب في جامعـة واشـنطن النجـاح في تخفـيض إلي النصف (٥٠٪) من مستويات إنتشار بؤر بيتا أميلويد amyloid beta plaques في المخ والمسببة لمرض الزهايمر عن طريق إستخدام أجسام مناعية مضـادة وذلـك خلال إختبار هذه الطريقة الجديدة في العلاج علي الفئران، دون آثار جانبية. نشرت نتائج الدراسة في مجلة Clinical Investigationفي ٢٦ مارس ٢٠١٨. أوضـحت النتائج أن اهم مكون في البؤرالموجودة بالمخ وسبب مـرض الزهـايمر وتحـدث بصورة طبيعية كمقدمات لتكوين بروتينات الأميلويد تسمي «أميلويـد بيتـا -beta amyloid42 » وهي سامة للمخ وتعوق وظيفته. وتعمل بؤر بيتا أميلويد amyloid beta plaques الموجودة في أمخاخ مرضي الزهايمر علي إعاقة إشارات الخلايـا العصبية بالمخ والمسئولة عن تذكر المعلومات والمعرفة. دور الأجسام المضـادة هي التخلص من البروتينات التي تتكون منهـا بـؤر بيتـا أميلويـد amyloid beta plaques، وهي بؤر تتكون من قطع من البروتين تنشأ أصلاً من الأغشـية الدهنيـة بأغشية الخلايا العصبية. أوضح الباحثون دور بروتين يسمي «آبو APOE » حيـث يتحد مع الدهون مكوناً لبوبروتين، يساعد في حمل الكوليسترول والدهون في الدم، وهذا يفيد صحة الأوعية الدموية ويمنع امراض القلب. الأفراد التي تحمل نسـخة الجينAPOE وتسمي «e4» لديهم يزداد لديهم مخاطر الإصابة بمرض الزهايمر. تحتوي بؤر الأميلويد أيضاً علي كميات صغيرة من بروتينAPOE . أوضح فريـق البحث من خلال التجارب التي قاموا بإجرائها علي الفئران، أن الأجسام المضـادة المسـتخدمة في العـلاج لا تـرتبط ببروتينـات بـؤر بيتـا أميلويـد amyloid beta plaques، لكن ترتبط فقط مع بروتين صغير موجود فيها يسـمي «آبـو APOE ».

التغييرات التي تحدث في الجين الذي يشفر لبروتين«آبو APOE » هو دليل مؤكد علي الإصابة بالزهايمر، ومن ثم فإن إستهداف هذا البروتين يعد هدفاً إستراتيجياً للباحثين من اجل إكتشاف علاج فعال للزهايمر.

قام الباحثون بإستخدام الفئران المهندسة وراثياً والتي تحمل الجين البشري من جينAPOE وذلك لإنتاج بؤر الأميلويد السامة. ثم حقنوا مجموعات أخري من الفئران بأنواع مختلفة من الأجسام المضادة لبؤر الأميلويد، أوضحت النتائج أن مستويات بؤر الأميلويد السامة والسبب في مرض الزهايمر قد إنخفضت للنصف في الفئران التي تم حقنها بالأجسام المضادة تسمي HAE-4.

إستطاع الباحثون إنتاج اجسام مضادة anti-APOEتسمي HAE-4 والتي بإمكانها تحسين حالة المريض بنسبة ٥٠٪، لكن هدف العلماء الأكبر من الأساس هو منع تكوين بؤر بروتينات بيتا الأميلويد والمسببة للزهايمر.

## عوامل الخطر الجينية للزهايمر:

في دراسة قام بها علماء من معهد جلادستون ونشرت نتائجها في مجلة Nature Medicine في ١٠ إبريل ٢٠١٨، كشف خلالها الباحثون عن عوامل الخطر الجينية الأولية في خلايا المخ لمرضي الزهايمر. أوضح الباحثون من خلال النتائج أن الافراد الذين لديهم نسخة واحدة من جين يسمي آبو إي٤ «apoE4» تكون عندهم مخاطر الإصابة بمرض الزهايمر ضعف الأفراد الآخرين الذين ليس لديهم هذا الجين، بينما الذين لديهم نسختين من الجينapoE4 تزاد لديهم مخاطر الإصابة بمعدل ١٢ مرة ضعف الآخرين الذين لديهم النسخة الشائعة من الجين وتسمي آبو إي٣ «apoE3 ». يعمل جينapoE4 علي إنتاج بروتين له نفس الإسم « apoE4 protein»، ويختلف بروتينapoE4 protein عن بروتين apoE3 في نقطة واحدة فقط، لكن هذا الإختلاف البسيط يغير من التركيب

والوظيفة بينهما، حيث يعمل بروتينapoE4 protein علي تحطيم خلايا المخ والإصابة بالزهايمر، في المقابل لا يقوم بروتينapoE3 بتحطيم خلايا المخ.

إستخدم فريق البحث الخلايا البشرية كنموذج للدراسة وإختبار العلاجات الجديدة، هذه الخلايا تم تخليقها من خلايا الجلد لأفراد متطوعين مصابون بالزهايمر تحتوي علي نسختين من جينapoE4 وخلايا أخري ماخوذة من أشخاص سليمة تحتوي نسختين من جينapoE3 . من خلال النتائج التي حصل عليها الباحثون، تم الكشف عن أنه عند وجود جين apoE4 لم يغير من معدل إنتاج بروتين أميلويد بيتا amyloid beta في خلايا العصبية للفئران والتي توجد في البؤر بالمخ والمسببة للزهايمر، بينما في الخلايا البشرية وجد العلماء أن جين apoE4 له تأثير واضح في العمل علي زيادة إنتاج أميلويد بيتا amyloid beta مما يبدو واضحاً أن هذا الإختلاف في مسار جين apoE4 يميز بين الأنواع المختلفة، وهذا الجين يتحكم في أيض أميلويد بيتا amyloid beta. خلص الباحثون إلي أن وجود جين apoE4 وليس غياب جين apoE3 يحفز علي الإصابة بالزهايمر، وللسب هذا يسعي الباحثون لإكتشاف مركبات تقوم بإصلاح وتعديل التركيب الكيميائي لبروتين apoE4 كي يتشابه مع بروتين apoE3 الغير محفز للزهايمر.

## علاقة النوم بمرض الزهايمر:

ونشرت دراسة جديدة أخري في دورية National Academy of Sciences ١٤ إبريل ٢٠١٨ أجراها علماء من المعهد القومي لسوء إستخدام الكحوليات والذي يسمي إختصاراً NIAAA . تناولت تلك الدراسة الأرق وقلة النوم ومرض الزهايمر، حيث أوضحت النتائج أن عدم النوم ولو لمدة ليلة واحدة فقط تؤدي إلي زيادة مفاجئة في مستويات بروتينات بيتا أميلويد beta-amyloid هذا البروتين عندما يزيد مستواه يعمل علي تكوين بؤر في خلايا المخ تعوق التواصل بين

إشارات الخلايا بالمخ وخاصة في منطقة الهيبوكامبس المسئولة عن الذاكرة، وهو ما يسبب مرض الزهايمر.

## علامات حيوية للتعرف السريع على مرض الزهايمر:

في دراسة جديدة إشترك فيها باحثون من معهد الأبحاث الطبية الحيوية في برشلونا بأسبانيا والمعهد الاوربي لأبحاث الكيمياء والبيولوجي في فرنسا، ونشرت نتائجها في مجلة الكيمياء التحليلية Analytical Chemistry ١٧ إبريل ٢٠١٨. تناولت الدراسة الكشف عن بروتينات توجد مرتبطة بروابط تساهمية مع أنسجة أمخاخ مرضي الزهايمر وتسمي ثنائي بيتا أميلويد beta-amyloid dimers والتي تستخدم كعلامات حيوية biomarkers للتأكيد علي الإصابة بمرض الزهايمر.

## جزيئات النانو قد تسبب الزهايمر ومرض باركنسون:

في دراسة جديدة قام بها علماء من كلية ترينتي في جامعة بريستول، ونشرت نتائجها في دورية Nature Nanotechnology في إبريل ٢٠١٨، تناولت التأثير المدمر لجزيئات النانو علي دي إن إيه الخلايا العصبية والخلايا أستروسايت astrocytes في المخ والتي تتسبب في أمراض الزهايمر ومرض باركنسون.

تتراوح أحجام جزيئات النانو ما بين ١-١٠٠ نانوميتر، وتستخدم في العلاج، وفي توصيل العقاقير إلي اماكنها الصحيحة يصعب الوصول إليها في بعض الأحوال، وكذلك تستخدم في تشخيص الأمراض وفي التصوير داخل الخلايا، وذلك لما تتميز به من قدرة علي أخذ المسارات الخلوية عند دخولها الخلايا حيث يتم هناك تفاعلات مع أغشية الخلايا محدثة تغيير في الإشارات المفتاح-الهامة-والتي تتحكم فيما يتم بالخلايا من عمليات حيوية، كما تؤثر أيضاً جزيئات النانو عند إستخدامها ليس فقط في الخلايا التي تدخلها، وإنما أيضاً في الخلايا

المجاورة، بما يشبه التأثير الممتد للإشعاع.

إستخدم الباحثون نوع من الخلايا تسـمي BeWo كنمـوذج يحـاكي الحـاجز المشيمي المثقب الأغشية، ثم تم تعريضـها لجزيئـات نـانو كروميـوم الكوبالـت cobalt chromium، ثم قام البـاحثون بجمـع مـادة الوسـط medium التـي تقـع تحت الحاجز، ثم تم نقله في مزارع من خلايا مخ الإنسان والتي تعرضت لـتحطم دي إن إيه فيها، وإنتقل ذلك للخلايا النسل. تأكد فريق البحث من حدوث تحطـم في دي إن إيه منطقة الهيبوكامبس بالمخ والمسئولة عن الذاكرة والتعلم.

أوضح الباحثون أن الخلايا عند تعرضها لجزيئـات النـانو تقـوم بعمـل تهيئـة وإعداد لجزيئات النانو من خلال مسارات طبيعية بالخلايا تعرف بـالكنس الـذاتي أو أوتوفاجي autophagy ومن ثم ينتج عنها تخليق جزيئات إشـارة، وهـي التـي تعمـل عـلي تحطـيم دي إن إيـه الخلايـا العصـبية والخلايـا النجميـة في المـخ «أستروسايت astrocytes»، وذلك بدليل أنه عندما يـتم تعطيـل-غلـق block - عملية الكـنس الـذاتي أو أوتوفـاجي autophagy أو تعطيـل أحـد اهـم الرسـائل المناعة الخلوية intrinisic وهي من الإنترلوكينـات interleukinesوتسـمي IL-6 فتقلل بالتالي الكمية من جزيئات دي إن إيه التي تتحطم.

# المراجع

## أولاً: المراجع العربية

١-إيان ويلموت و روجر هايفيلد. «بعد دوللي». ترجمة: أسماء شهاب الـدين، ومراجعة: احمد شوقي . ( ٢٠١٠) المركز القومي للترجمة.

٢-إيريك ب. وايدمير.«مادة الحياة». ترجمة: هاشـم أحمـد محمـد، ومراجعـة أحمد أبو العينين . (٢٠١٤). المركز القومي للترجمة.

٣-بريان سايكس. «سـبع بنـات لحـواء-العلـم الـذي يكشـف عـن أسـلافنا وراثياً». ترجمة: مصطفي إبراهيم فهمي. (٢٠٠٣). الهيئة المصرية العامة للكتاب.

٤-جـيمس واطسـون.«اللولـب المـزدوج». ترجمـة: د. أحمـد مسـتجير، ود. محمود مستجير. (٢٠٠٤). الهيئة المصرية العامة للكتاب.

٥-جوناثـان سـيلفرتاون «حياتنـا....وإن طالـت! علـم دراسـة طـول العمـر والشيخوخة». ترجمة سحر توفيق. . ( ٢٠١٦). عـالم المعرفـة، المجلـس الـوطني للثقافة والفنون والآداب-الكويت.

٦-جـون س. أفـيس. «مسـارات التطـور في الطبيعـة مـن منظـور التصـنيف التطوري الجيني». ترجمة: محمود خيال. (٢٠١٤). المركز القومي للترجمة.

٧-جينا سميث. «عصر علوم ما بعد الجينوم: كيف تحـول تكنولوجيـا علـوم دنا طريقة حياتنا وكيف تحول كينونتنا».. ترجمة وتقديم: مصطفي إبراهيم فهمي. ( ٢٠١٠). المركز القومي للترجمة.

٨-دانييل كيفلس و ليروي هود. ترجمة: د. أحمد مستجير.(٢٠٠٢). «الجينـوم البشري». الهيئة المصرية العامة للكتاب، القضايا العلمية و الإجتماعية.

٩-دينيس بويكان. ترجمة: لبني الريدي، و مها قابيل. ( ٢٠١٧). «البيولوجيـا: تاريخ وفلسفة». المركز القومي للترجمة.

١٠-رضـا محمـد طـه.«عـالم الفيروسـات». (٢٠١٧). نـور نشـر NOOR BUBLISHING.

١١-رضا محمد طه.«السرطان والفيروسات». الطبعة الأولي (٢٠١٨). مكتبة جزيرة الورد.

١٢-رولف د. شميد. « ترجمة: د. نجم الدين جميل الشرابي، وأ. محمد سـامر الرفـاعي، و د. أنطونيـوس الـداود (٢٠٠٣).»دليـل التقانـة الحيويـة والهندسـة الوراثية. سلسلة كتب التقنيات الإستراتيجية والمتقدمة. مدينة الملك عبد العزيـز للعلوم والتقنية. المنظمة العربية للترجمة.

١٣-روبرت كارلسـون. ترجمـة: أيمـن توفيـق. (٢٠١٤). مراجعـة: محمـود خيال. «ما البيولوجيا إلا تكنولوجيا». المركز القومي للترجمة.

١٤-ريتشارد دواكينز. ترجمة د. مصطفي إبراهيم فهمي. ( ٢٠٠٢). «الجديـد في الإنتخاب الطبيعي (بيولوجياً). الهيئة المصرية العامة للكتاب.

١٥- ريتشارد دواكينز. ترجمـة تانيـا ناجيـا. (٢٠٠٩). «الجينـة الأنانيـة». دار الساقي بالإشتراك مع مركز البابطين للترجمة.

١٦-شـيلدون كريمسـكي وجيرمـي جروبـر. «تفسـيرات وراثيـة. المعقـول واللامعقول». ترجمة: د. ليلي الموسوي. يناير( ٢٠١٦). عـالم المعرفـة، المجلـس الوطني للثقافة والفنون والآداب-الكويت. يناير( ٢٠١٦)

١٧-مات ريدلي. ترجمة: عصام عبد الرؤف، و محمد إبراهيم، مراجعة: عاطف يوسف. (٢٠١٣). «الطبع عبر التطبع: الجينات والخبرة وما يجعلنا آدميين. المركز القومي للترجمة.

١٨-فرانسيس فوكاياما. ترجمة أحمد مستجير. (٢٠٠٣). «نهاية الإنسان- عواقب الثورة البيوتكنولوجية». الهيئة المصرية العامة للكتاب.

١٩-والتر تررروت أندرسون. ترجمة د.أحمد مستجير. (٢٠٠٢). «عصر الجينات والإلكترونات». الهيئة المصرية العامة للكتاب.

٢٠-ويليامز بينز. ترجمة: د. أحمد مستجير. (٢٠٠٠). «الهندسة الوراثية».الهيئة المصرية العامة للكتاب.

## ثانياً: المراجع الأجنبية

Abbreviations and Symbols for Nucleic Acids. Polynucleotides and their ConstituentsArchived 5 February 2007 at the Wayback Machine.

Advani. Pooja. «Beta Thalassemia Treatment & Management». Medscape. Retrieved 4 April 2017.

Alberts B. Johnson A. Lewis J. Raff M. Roberts K. Peter W (2002). Molecular Biology of the Cell (Fourth ed.). New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1. OCLC 145080076. Archived from the original on 1 November 2016.

Aladdin H. Shadyab et al. (2017). Associations of Accelerometer-Measured and Self-Reported Sedentary Time with Leukocyte Telomere Length in Older Women. American Journal of Epidemiology. 10.1093/aje/Kww196.

Alberts B. Johnson A. Lewis J. Raff M. Roberts K. Walter P (2014). Molecular Biology of the Cell (6th ed.). Garland. p. Chapter 4: DNA. Chromosomes and Genomes. ISBN 9780815344322. Archived from the original on 14 July 2014.

Alfonso Eduardo Alvarez.et al. (2018). Association between single nucleotide polymorphisms in TLR4 . TLR2 . TLR9 . VDR . NOS2 and CCL5 genes with acute viral bronchiolitis. Gene. 2018; 645: 7 DOI: 10.1016/j.gene.2017.12.022.

Alexandra C. Chadwick. Niklaus H. Evitt. Wenjian Lv. Kiran Musunuru. **Reduced Blood Lipid Levels With In Vivo CRISPR-Cas9 Base Editing of ANGPTL3**. *Circulation*. 2018; 137 (9): 975 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031335.

Ana C. deCarvalho. et al. (2018). Discordant inheritance of chromosomal and extrachromosomal DNA elements contributes to dynamic disease evolution in glioblastoma. Nature Genetics. 2018; DOI: 10.1038/s41588-018-0105-0.

Anil S Thanki. Nicola Soranzo. Wilfried Haerty. Robert P Davey. GeneSeqToFamily: a Galaxy workflow to find gene families based on the Ensembl Compara GeneTrees. GigaScience. 2018; DOI: 10.1093/gigascience/giy005.

Antonio F. Pardiñas. et al. (2018). **Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection**. *Nature Genetics*. 2018; DOI: 10.1038/s41588-018-0059-2

Applications of Genetic Engineering«. Biology Discussion. Retrieved 19-6-2017. Edited.

Arne Sahm. et al. (2018). Long-lived rodents reveal signatures of positive selection in genes associated with lifespan. PLOS Genetics. 2018; 14 (3): e1007272 DOI: 10.1371/journal.pgen.1007272.

Atilgan Yilmaz. Mordecai Peretz. Aviram Aharony. Ido Sagi. Nissim Benvenisty. Defining essential genes for human pluripotent stem cells by CRISPR–Cas9 screening in haploid cells. Nature Cell Biology. 2018; DOI: 10.1038/s41556-018-0088-1.

Aurelio Vázquez de la Torre. Marina Gay. Sílvia Vilaprinyó-Pascual. Roberta Mazzucato. Montserrat Serra-Batiste. Marta Vilaseca. Natàlia Carulla. Direct Evidence of the Presence of Cross-Linked Aβ Dimers in the Brains of Alzheimer's Disease Patients. Analytical Chemistry. 2018; 90 (7): 4552 DOI: 10.1021/acs.analchem.7b04936.

Beta Thalassemia: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition: ScholarlyBrief. ScholarlyEditions. 2013-07-22. ISBN 9781481663472.

Bianca Genenncher. et al. (2018). Mutations in Cytosine-5 tRNA Methyltransferases Impact Mobile Element Expression and Genome Stability at Specific DNA Repeats. Cell Reports. 2018; 22 (7): 1861 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.01.061.

Bonifacio E. Beyerlein A. Hippich M. Winkler C. Vehik K. Weedon MN. et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. PLoS Med. 2018 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002548.

C.E.Finch and R.E. Tanzi. (1997) Genetics of aging. Science 278. no.5337: 407-11. doi:10.1126/science.278-5337.407.

Charles E. de Bock. et al. (2018). HOXA9 cooperates with activated JAK/STAT signaling to drive leukemia development.. Cancer Discovery. 2018; CD-17-0583 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0583.

Chaitanya Rastogi. et al. (2018). Accurate and sensitive quantification of protein-DNA binding affinity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018; 201714376 DOI: 10.1073/pnas.1714376115.

Chengzhong Wang. et al. (2018). Gain of toxic Apolipoprotein E4 effects in Human iPSC-Derived Neurons Is Ameliorated by a Small-Molecule Structure Corrector.Nature Medicine. 2018 DOI: 10.1038/s41591-018-0004-z.

Comtet-Louis Andriamanampisoa.et al. (2018). BIABooster: Online DNA Concentration and Size Profiling with a Limit of Detection of 10 fg/μL and Application to High-Sensitivity Characterization of Circulating Cell-Free DNA. Analytical Chemistry. 2018; 90 (6): 3766 DOI: 10.1021/acs.analchem.7b04034.

Chengzu Long. et. al.. (2018) Correction of diverse muscular dystrophy mutations in human engineered heart muscle by single-site genome editing. Science Advances. 2018; 4 (1): eaap9004 DOI: 10.1126/sciadv.aap9004.

Christopher W. Peterson. et al. (2018). Differential impact of transplantation on peripheral and tissue-associated viral reservoirs: Implications for HIV gene therapy. PLOS Pathogens. 2018; 14 (4): e1006956 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006956.

Cynthia E. Dunbar. Katherine A. High. J. Keith Joung. Donald B. Kohn. Keiya Ozawa. Michel Sadelain. Gene Therapy Comes of Age. Science. 12 Jan 2018 DOI: 10.1126/science.aan467.

Daniel B Hawcutt. et al. (2018). Susceptibility to corticosteroid-induced adrenal suppression: a genome-wide association study. The Lancet Respiratory Medicine. 2018; DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30058-4.

Debrup Chakraborty. Vanessa Benham. Vladislav Jdanov. Blair Bullard. Ana S. Leal. Karen T. Liby. Jamie J. Bernard. A BET Bromodomain Inhibitor Suppresses Adiposity-Associated Malignant Transformation. Cancer Prevention Research. 2018; 11 (3): 129 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0262.

D.B. Friedman and T.E. Johnson. (1988) 3 mutants that extend both mean and maximum life-span of the nematode. Caenorhabditis elegans. define the age-1 gene. Journals of Gerontology. Biological Sciences 43. no.4.

Donglei Zhang. Shikui Tu. Michael Stubna. Wei-Sheng Wu. Wei-Che Huang. Zhiping Weng. Heng-Chi Lee. The piRNA targeting rules and the resistance to piRNA silencing in endogenous genes. Science. 2018; 359 (6375): 587 DOI: 10.1126/science.aao2840.

Elena Kuzmin et al. Systematic analysis of complex genetic interactions. Science. 2018 DOI: 10.1126/science.aao1729.

F.-Nora Vögtle.et al. (2018). Mutations in PMPCB Encoding the Catalytic Subunit of the Mitochondrial Presequence Protease Cause Neurodegeneration in Early Childhood. The American Journal of Human Genetics. 2018; DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.02.014.

Gregory SG. Barlow KF. McLay KE. Kaul R. Swarbreck D. Dunham A. et al. (May 2006). «The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1». Nature. **441**(7091): 315–21. Bibcode:2006Natur.441..315G. doi:10.1038/nature04727. PMID 16710414.

Genetic Engineering«. Encyclopedia. Retrieved 19-6-2017. Edited.

IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN). Retrieved 3 January 2006.

Galanello. Renzo; Origa. Raffaella (21 May 2010). «Beta-thalassemia». Orphanet J Rare Dis. Orphanet Journal of Rare Diseases. **5**: 11. PMC 2893117. PMID 20492708. doi:10.1186/1750-1172-5-11.

Gao Zhang. et al. (2018) Induction of Telomere Dysfunction Prolongs Disease Control of Therapy-Resistant Melanoma. Clinical Cancer Research. 2018; clincanres.2773.2017 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2773.

«Gene Therapy Shows Promise for Treating Beta-Thalassemia and Sickle Cell Disease». Retrieved 2015-10-15.

Hyejung Won. Luis de la Torre-Ubieta. Jason L. Stein. Neelroop N. Parikshak. Jerry Huang. Carli K. Opland. Michael J. Gandal. Gavin J. Sutton. Farhad Hormozdiari. Daning Lu. Changhoon Lee. Eleazar Eskin. Irina Voineagu. Jason Ernst. Daniel H. Geschwind. **Chromosome conformation elucidates regulatory relationships in developing human brain**. *Nature*. 2016; DOI: 10.1038/nature19847.

Isaac J. Kimsey. Eric S. Szymanski. Walter J. Zahurancik. Anisha Shakya. Yi Xue. Chia-Chieh Chu. Bharathwaj Sathyamoorthy. Zucai Suo. Hashim M. Al-Hashimi. Dynamic basis for dG•dT misincorporation via tautomerization and ionization. Nature. 2018; DOI: 10.1038/nature25487.

James Gallagher. BBC News Website.

Jeffrey A. Farrell. Yiqun Wang. Samantha J. Riesenfeld. Karthik Shekhar. Aviv Regev. Alexander F. Schier. Single-cell reconstruction of developmental trajectories during zebrafish embryogenesis. Science. 2018; eaar3131 DOI: 10.1126/science.aar3131.

Jeremy McRae et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 2017 DOI: 10.1038/nature21062.

J. Maynard Smith. (1958) «The effects of temperature and of egg-laying on the longevity of Drosophila subobscura». Jornal of Experimental Biology 35: 832-42.

Karina E. Guziewicz. et al. (2017). BEST1gene therapy corrects a diffuse retina-wide microdetachment modulated by light exposure. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018; 201720662 DOI: 10.1073/pnas.1720662115.

Kazuhiro Nakajima. Yue Zhou. Akiko Tomita. Yoshihiro Hirade. Channabasavaiah B. Gurumurthy. Shinichiro Nakada. Precise and efficient nucleotide substitution near genomic nick via noncanonical homology-directed repair. Genome Research. 2017; DOI: 10.1101/gr.226027.117.

Liao F. et al. (2018). Targeting of non-lipidated. aggregated apoE with antibodies inhibits amyloid accumulation. Journal of Clinical Investigation. March 26. 2018.

**Locus Enables Reprogramming to Pluripotency**. *Cell Stem Cell*. 2018; DOI: 10.1016/j.stem.2017.12.001

Madhav Jagannathan. Ryan Cummings. Yukiko M Yamashita. A conserved function for pericentromeric satellite DNA. eLife. 2018; 7 DOI: 10.7554/eLife.34122.

Mahdi Zeraati. David B. Langley. Peter Schofield. Aaron L. Moye. Romain Rouet. William E. Hughes. Tracy M. Bryan. Marcel E. Dinger. Daniel Christ. I-motif DNA structures are formed in the nuclei of human cells. Nature Chemistry. 2018; DOI: 10.1038/s41557-018-0046-3

Magdalena Martinez-Losa et al. Nav1.1-Overexpressing Interneuron Transplants Restore Brain Rhythms and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. Neuron. 2018 DOI: 10.1016/j.neuron.2018.02.029.

Maoxiang Guo. Iván Hernández-Neuta. Narayanan Madaboosi. Mats Nilsson. Wouter van der Wijngaart. Efficient DNA-assisted synthesis of trans-membrane gold nanowires. Microsystems & Nanoengineering. 2018; 4: 17084 DOI: 10.1038/micronano.2017.84.

Marc Santolini. et al. (2018). A personalized. multiomics approach identifies genes involved in cardiac hypertrophy and heart failure. npj

Systems Biology and Applications. 2018; 4 (1) DOI: 10.1038/s41540-018-0046-3.

Mandelkern M. Elias JG. Eden D. Crothers DM (October 1981). «The dimensions of DNA in solution». Journal of Molecular Biology. **152** (1): 153–61. doi:10.1016/0022-2836(81)90099-1. PMID 7338906.

Mashaghi A. Katan A (2013). «A physicist's view of DNA». De Physicus. **24e** (3): 59–61. arXiv:1311.2545v1. Bibcode:2013arXiv1311.2545M.

M.N. Hall. (2008) «mTOR-What does it do?» Transplantation Proceedings 40: S5-S8. doi:10.1016/j.trans proceed. 2008.10.009.

D.E. Harrison et al. (2009) «Rapamycin fed late in life extends life span in genetically heterogenous mice. Nature 406. no. 7253: 392-95.

Nicholas J. Kramer.et al. (2018). CRISPR–Cas9 screens in human cells and primary neurons identify modifiers of C9ORF72 dipeptide-repeat-protein toxicity. Nature Genetics. 2018; DOI: 10.1038/s41588-018-0070-7.

Patrick J. Short. Jeremy F. McRae. Giuseppe Gallone. Alejandro Sifrim. Hyejung Won. Daniel H. Geschwind. Caroline F. Wright. Helen V. Firth. David R. FitzPatrick. Jeffrey C. Barrett. Matthew E. Hurles. De novo mutations in regulatory elements in neurodevelopmental disorders. Nature. 2018; DOI: 10.1038/nature25983.

Peng Liu. Meng Chen. Yanxia Liu. Lei S. Qi. Sheng Ding. **CRISPR-Based Chromatin Remodeling of the Endogenous Oct4 or Sox2**

Pirro G. Hysi. et al. (2018). Genome-wide association meta-analysis of individuals of European ancestry identifies new loci explaining a substantial fraction of hair color variation and heritability. Nature Genetics. 2018; DOI: 10.1038/s41588-018-0100-5.

Qing-Yuan Lin. et al. (2018). **Building superlattices from individual nanoparticles via template-confined DNA-mediated assembly**. *Science*. 2018; eaaq0591 DOI: 10.1126/science.aaq0591.

Rebecca M. Green. et al. (2017). Developmental nonlinearity drives phenotypic robustness. Nature Communications. 2017; 8 (1) DOI:

10.1038/s41467-017-02037-7.

Rebecca P. Chen. Daniel Blackstock. Qing Sun. Wilfred Chen. Dynamic protein assembly by programmable DNA strand displacement. Nature Chemistry. 2018; DOI: 10.1038/s41557-018-0016-9.

Roope Männikkö et al. Dysfunction of NaV1.4. a skeletal muscle voltage-gated sodium channel. in sudden infant death syndrome: a case-control study. The Lancet. 2018 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30021-7.

Ruojie Sha. et al. (2004). Charge splitters and charge transport junctions based on guanine quadruplexes. Nature Nanotechnology. 2018; DOI: 10.1038/s41565-018-0070-x.

Simon J. Hawkins.et al. (2018). Nanoparticle-induced neuronal toxicity across placental barriers is mediated by autophagy and dependent on astrocytes. Nature Nanotechnology. 2018; DOI: 10.1038/s41565-018-0085-3.

Stephany Tandy-Connor. Jenna Guiltinan. Kate Krempely. Holly LaDuca. Patrick Reineke. Stephanie Gutierrez. Phillip Gray. Brigette Tippin Davis. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. GENETICS in MEDICINE. 2018; DOI: 10.1038/gim.2018.38.

Tariq Zaman. Ingo Helbig. Ivana Babić Božović. Suzanne D. DeBrosse. A. Christina Bergqvist. Kimberly Wallis. Livija Medne. Aleš Maver. Borut Peterlin. Katherine L. Helbig. Xiaohong Zhang. Ethan M. Goldberg. Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy. Annals of Neurology. 2018; DOI: 10.1002/ana.25188.

T.E. Johnson. (1990) Increased life-span of age-1 mutants in Caenorhabditis elegans and lower Gompertz rat of aging. Science 249. no. 4971: 908-12. doi:10.1126/science.2392681.

The Urge to Infidelity…Its in Her Genes» Gurdian. November 25.2004.
http://www.guardian.couk/science/2004/nov/25/science.research1.

Thi Hoang Duong Nguyen. Jane Tam. Robert A. Wu. Basil J. Greber. Daniel Toso. Eva Nogales. Kathleen Collins. Cryo-EM structure of

substrate-bound human telomerase holoenzyme. Nature. 2018; DOI: 10.1038/s41586-018-0062-x.

Tracy A. Bedrosian. Carolina Quayle. Nicole Novaresi. Fred. H. Gage. Early life experience drives structural variation of neural genomes in mice. Science. 2018; 359 (6382): 1395 DOI: 10.1126/science.aah3378.

Varun Warrier. et al. (2018). Genome-wide analyses of self-reported empathy: correlations with autism. schizophrenia. and anorexia nervosa. Translational Psychiatry. 2018; 8 (1) DOI: 10.1038/s41398-017-0082-6.

Vincent Pasque. Rahul Karnik. Constantinos Chronis. Paula Petrella. Justin Langerman. Giancarlo Bonora. Juan Song. Lotte Vanheer. Anupama Sadhu Dimashkie. Alexander Meissner. Kathrin Plath. X Chromosome Dosage Influences DNA Methylation Dynamics during Reprogramming to Mouse iPSCs. Stem Cell Reports. 2018; DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.03.019

W.A. Van Voorhies et al. (2005) «Lifespan is unrelated to investment in reproduction in populations of mammals and birds in captivity». Ecology Letters 10. no.2: 247-49. doi:1o.log8/rsb1.2004.0278.

Watson JD. Crick FH (April 1953). «Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid» (PDF). Nature. **171** (4356): 737–8.Bibcode:1953Natur.171..737W. doi:10.1038/171737a0. PMID 13054692. Archived (PDF) from the original on 4 February 2007.

What is genetic engineering?«. your genome.updated 17-2-2017 ،

Retrieved 19-6-2017. Edited.

What is genetic engineering and how does it work». University of Nebraska . Retrieved 19-6-2017. Edited.

«What Are the Signs and Symptoms of Thalassemias? - NHLBI. NIH». www.nhlbi.nih.gov. Retrieved 2015-05-26.

Wei Vivian Li. Jingyi Jessica Li. An accurate and robust imputation

method scImpute for single-cell RNA-seq data. Nature Communications. 2018; 9 (1) DOI: 10.1038/s41467-018-03405-7.

Wenbing Xie.et al. (2018). DNA Methylation Patterns Separate Senescence from Transformation Potential and Indicate Cancer Risk. Cancer Cell. 2018; 33 (2): 309 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.008.

William M. Brandler. et al. (2018). Paternally inherited cis-regulatory structural variants are associated with autism. Science. Vol. 360. Issue 6386. pp. 327-331 DOI: 10.1126/science.aan2261.

Xi Lin. Jinsen Chen. Shahien Shahsavari. Nathanael Green. Deepti Goyal. Shiyue Fang. Synthesis of Oligodeoxynucleotides Containing Electrophilic Groups. Organic Letters. 2016; 18 (15): 3870 DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01878.

Xunmei Yuan. et al. (2018). Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood. Nature Communications. 2018; 9 (1) DOI: 10.1038/s41467-018-03038-w.

Yong Hoon Kim. Sajid A. Marhon. Yuxiang Zhang. David J. Steger. Kyoung-Jae Won. Mitchell A. Lazar. Rev-erbα dynamically modulates chromatin looping to control circadian gene transcription. Science. 2018; eaao6891 DOI: 10.1126/science.aao6891.

# سيرة ذاتية



- المؤلف: دكتور رضا محمد طه.

- من مواليد قرية سنديون بمحافظة القليوبية.

- تخرج من كلية العلوم جامعة عين شمس عام ١٩٨٤ تخصص ميكروبيولوجي بتقدير عام ممتاز.

- حصل علي الماجستير في تخصص ميكروبيولوجي (فيروسات) عام ١٩٩٠ والدكتوراة في نفس التخصص من نفس الجامعة عام ١٩٩٦.

- عمل معيداً، ثم مدرس مساعد بكلية التربية جامعة القاهرة فرع الفيوم، ثم مدرساً وأستاذ مساعد ورئيسا سابقاً لقسم النبات بكلية العلوم جامعة القاهرة فرع الفيوم.

- يعمل حالياً أستاذ مساعد الميكروبيولوجيا والفيروسات.

- عمل العديد من الأبحاث في مجال الفيروسات التي تصيب النباتات والإنسان وكذلك أبحاث الميكروبيولوجيا بالعموم.

- قام بالإشراف علي العديد من رسائل الماجستير والدكتوراة في مجال الفيرولوجي والميكوبيولوجي حتى الآن.

- نشر له العديد من المقالات والكتب العلمية في مجال تخصصه، منها الميكروبيولوجيا العامة والسرطان والفيروسات، وعالم الفيروسات.

البريد الإلكتروني: rmm05@fayoum.edu.eg

redataha962@gmail.com